

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

ANDERSON VINICIUS SILVA ALVES

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE GÉIS
FRICKE EM MATRIZ DE PVA-GTA PARA DOSIMETRIA
3D EM RADIOTERAPIA**

SÃO CRISTÓVÃO

2019

Anderson Vinicius Silva Alves

**Desenvolvimento e caracterização de géis Fricke em matriz de
PVA-GTA para dosimetria 3D em radioterapia**

Tese apresentada como requisito para obtenção
do título de Doutor em Física pelo Núcleo de
Pós-Graduação em Física da Universidade Fede-
ral de Sergipe - UFS.

Orientador: Prof. Dr. Susana de Oliveira Souza

São Cristóvão

2019

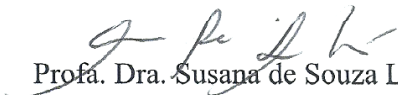
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Núcleo de Pós-Graduação em Física

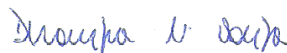
***“Desenvolvimento e caracterização de géis Fricke
em matriz de PVA-GTA para dosimetria 3D em
radioterapia”***


por


Anderson Vinícius Silva Alves

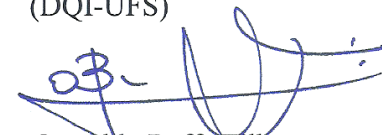
Tese de doutorado **APROVADA** em sessão pública no dia vinte e cinco de fevereiro do ano dois mil e dezenove perante a banca examinadora constituída pelos seguintes professores:


Prof.ª. Dra. Susana de Souza Lalic
(DFI-UFS)


Prof.ª. Dra. Divanizia do Nascimento Souza
(DFI-UFS)


Prof. Dr. Márcio André Rodrigues Cavalcanti de Alencar
(DFI-UFS)


Prof.ª. Dra. Iara de Fátima Gimenez
(DQI-UFS)


Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho
(FFCLRP -USP)

*Dedico este trabalho à todos familiares,
amigos e colegas que contribuíram,
diretamente ou não, para a realização deste.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof.^a Dra. Susana Oliveira de Souza pelo apoio, direcionamento e paciência durante a realização deste trabalho.

Aos meus familiares, em especial, à minha mãe Vânia Silva Alves por estarem sempre juntos durante todo este processo.

À Mayumi Kimura por todo amor, incentivo, confiança e por me dar os melhores sogros que alguém poderia ter, Tadeu e Zélia Kimura.

Aos amigos e companheiros do Laboratório de Corrosão e Nanotecnologia, em especial, à Prof.^a Dra. Eliana Midori e à Wandson Almeida pelas imprescindíveis discussões, conselhos e momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Francesco d'Errico pela assistência prestada durante este trabalho e por me receber em suas aulas na Universidade de Pisa, onde pude agregar ainda mais conhecimento.

À Katiúcia Bomfim e Francisco Aciole pelo auxílio com a irradiação de amostras no setor de radioterapia do Hospital de Urgências de Sergipe.

À Universidade Federal de Sergipe e, em especial, aos professores do Núcleo de Pós-Graduação em Física por integrarem indispensavelmente à minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

Ao INCT de Metrologia das Radiações em Medicina e FAPITEC-SE pelo apoio financeiro parcial.

À todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

*“O aspecto mais triste da vida de hoje
é que a ciência ganha em conhecimento mais
rapidamente que a sociedade em sabedoria”
(Isaac Asimov)*

RESUMO

A dosimetria tridimensional é a técnica recente mais promissora para dosimetria em radioterapia. A dose conformal administrada na radioterapia moderna resulta em distribuições espaciais complexas de doses, com grandes gradientes de dose em pequenos volumes, o que dificulta o controle de qualidade com métodos tradicionais. A dosimetria em gel é uma técnica em fase de desenvolvimento baseada em matrizes tecido-equivalentes na forma de gel, que se comportam como dosímetros tridimensionais contínuos, preservando a informação espacial, que pode ser revelada posteriormente com técnicas de imagiologia. Nesta pesquisa, foram investigados métodos de produção do gel Fricke com a matriz hidrogélica de álcool polivinílico reticulado com glutaraldeído, sua variação de absorção óptica, que possibilita a obtenção da sua curva dose-resposta, sua sensibilidade, estabilidade pré- e pós irradiação e a possibilidade da substituição de ligante e íon sensível. Os resultados mostram que o dosímetro produzido possui boa sensibilidade, com boa faixa de linearidade, de até aproximadamente 35 Gy, e também boa estabilidade pré- e pós-irradiação, mesmo em condições adversas de armazenamento. A substituição do ligante e do íon sensível se mostraram promissores. O ligante azul de metiltimol demonstrou grande potencial frente ao bem estabelecido alaranjado de xilenol.

Palavras-chaves: Radioterapia. Gel Fricke. Dosimetria.

ABSTRACT

Three-dimensional dosimetry is one of the most advanced techniques for dosimetry in radiotherapy. The conformed dose administered to radiotherapy results in complex spatial dose distributions, with large dose gradients in small volumes, which makes quality assurance difficult with the traditional methods. Gel dosimetry is a developmental technique based on tissue-equivalent gel matrices, which behaves as a continuous three-dimensional dosimeter, preserving spatial information, which can be revealed with imaging techniques. In this research, the methods of producing the Fricke gel with a hydrogel matrix of polyvinyl alcohol cross-linked with glutaraldehyde, its variation of the optical absorption, that allow the dose-response curve to be obtained, its sensitivity, the pre- and post-irradiation stability, and the possibility of ligand and metal ion substitution. The results show that the generated dosimeter has a good sensitivity, with a good linearity range, of approximately 35 Gy, and also good pre- and post-irradiation stability, even under adverse storage conditions. A replacement of ligand and metal ion are promising. The ligand methylthymol blue showed great potential against the well established xylenol orange.

Key-words: Radiotherapy. Fricke Gel. Dosimetry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração da emissão da radiação de freamento (<i>bremmstrahlung</i>).	17
Figura 2 – Importância relativa dos três principais processos de interação dos fótons com a matéria em função da energia do fóton e do número atômico do meio material.	18
Figura 3 – Ilustração do Efeito Compton demonstrando a relação entre os comprimentos de onda do fóton incidente e emitindo ($\lambda_1 < \lambda_2$), como também o ângulo de deflexão sofrido pelo fóton.	19
Figura 4 – Ilustração do Efeito fotoelétrico (esquerda) e rearranjo eletrônico após emissão do fotoelétron (direita). O comprimento de onda emitido por cada camada varia de átomo para átomo.	20
Figura 5 – Ilustração do efeito de Produção de Pares. Ilustra o processo de conversão a energia do fóton em um par elétron-pósitron seguido do processo de aniquilação do pósitron com um elétron do meio, que gera dois fótons com 511 keV de energia cada.	21
Figura 6 – Transições vibracionais dentro das bandas de absorção e emissão eletrônicas.	25
Figura 7 – Curvas de energia potencial deslocadas levando a uma progressão de Franck-Condon. A área sombreada corresponde à densidade de probabilidade do estado vibracional.	26
Figura 8 – Ilustração do processo de absorção - atenuação da luz.	27
Figura 9 – Espectro de absorção eletrônica de uma solução de CHCl_3	27
Figura 10 – Vista esquemática de uma transferência de massa de soluto em um gel. Mecanismo de difusão que enfatiza as propriedades do soluto (1), da matriz de gel (2) ou do solvente (3).	32
Figura 11 – Fotografia do dosímetro gel Fricke-xilenol.	32
Figura 12 – Variação de cor do dosímetro gel-Fricke-Xilenol em doses de 0 Gy a 30 Gy.	33
Figura 13 – Fotografia do dosímetro em gel polimérico.	34
Figura 14 – Fotografia do dosímetro plástico radiocrômico PRESAGE®.	36
Figura 15 – Sistema de refluxo utilizado na síntese do gel Fricke.	39

Figura 16 – Espectrofotômetro UV-Vis CARY 100 e irradiador SOPHIA utilizados nas análises.	40
Figura 17 – Irradiador clínico e esquema utilizado no teste de estabilidade pós-irradiação.	40
Figura 18 – Equipamentos utilizados nas medições de condutividade e impedância elétrica: a) condutivímetro mCA-150 (MS TecnoPON); b) potenciostato PGS-TAT100N (Metrohm Autolab); e c) impedancímetro SI1260 (Solartron Metrology).	42
Figura 19 – Variação de absorbância do GFX após irradiação até 20,75 Gy.	46
Figura 20 – Curva de dose-resposta para o GFX até 20,75 Gy.	47
Figura 21 – Variação da absorbância do GFX após irradiação até 154,46 Gy.	48
Figura 22 – Curva de dose-resposta para o GFX até 154,46 Gy.	48
Figura 23 – Variação da absorbância do GFX durante período de análise, estabilidade pré-irradiação.	49
Figura 24 – Imagens das cubetas retiradas após a irradiação parcial, ordenadas da esquerda para direita.	50
Figura 25 – Gráfico da variação do coeficiente n com o tempo.	51
Figura 26 – Curva de concentração-resposta da variação de condutividade com a concentração de Fe^{3+} na solução Fricke.	52
Figura 27 – Espectro de impedância da solução Fricke em três concentrações diferentes de Fe^{3+} de 100 Hz a 10 MHz. Para cada concentração, foram obtidas três medidas.	53
Figura 28 – Variação da condutividade em 1000 Hz da solução Fricke em três concentrações diferentes de Fe^{3+} . Barras de erro referentes ao desvio padrão na repetição das medidas.	54
Figura 29 – Curva de dose-resposta da solução Fricke com a variação de condutividade em doses de 0 a 15 Gy. Barras de erro referentes ao desvio padrão na repetição das medidas.	55
Figura 30 – Curva de dose-resposta da solução Fricke com a variação de condutividade em 1000 Hz em doses de 0 a 8 Gy.	56
Figura 31 – Espectros de AO para os íons de ferro (a) e para o alaranjado de xilenol (b).	57
Figura 32 – Espectros de AO de (a) bromocresol púrpura, (b) calcicromo, (c) vermelho Congo, (d) azul de eriocromo, (e) negro de eriocromo, (f) fucsina, (g) laranja de metila, (h) violeta de metila, i) azul de metiltimol, (j) murexida, (k) verde de naftol, (l) vermelho de fenol. As linhas pontilhada, vermelha e azul representam as soluções aquosas de ligantes sem íons de ferro, com íons Fe^{2+} e com íons Fe^{3+} , respectivamente.	58

Figura 33 – Espectros de AO de soluções ligantes com concentrações variáveis de Fe^{2+} e Fe^{3+} e curvas concentração-resposta: AE (a) e (f), AM (b) e (g), AX (c) e (h) e CC (d) e (i) e AX (e) e (j); os picos de absorção selecionados para os ligantes são a 524 nm (AE), 605 nm (AM), 585 nm (AX), 532 nm (CC) e 722 nm (VN)	60
Figura 34 – Curvas dose-resposta para dosímetros gel Fricke produzidos com diferentes ligantes: (a) azul de eriocromo, (b) azul de metiltimol, (c) alaranjado de xilenol, (d) calcicromo, (e) verde de naftol. Os picos escolhidos para cada ligante são os mesmos da Seção 5.5.2.	62
Figura 35 – Estrutura molecular dos ligantes (a) Alaranjado de xilenol em sal tetrassódico e (b) azul de metiltimol.	63
Figura 36 – Espectro de AO dos íons de cobre em solução aquosa	63
Figura 37 – Espectros de AO dos ligantes em solução aquosa com íons de cobre.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Descrição dos reagentes utilizados na síntese do gel Fricke.	37
Tabela 2	– Ligantes testados, suas concentrações finais, massas molares e fabricantes. .	43
Tabela 3	– Comparação de sensibilidade entre as semelhantes matrizes de gel encontradas na literatura.	49
Tabela 4	– Tempo após a irradiação e o coeficiente n respectivo de cada imagem. . . .	50
Tabela 5	– Comparação de coeficientes de difusão e sensibilidade entre o gel produzido e semelhantes matrizes de gel encontradas na literatura.	51
Tabela 6	– Taxa de escurecimento/branqueamento espontâneo (variação de absorvância por hora) de soluções de ligantes e géis. Trinta minutos depois da preparação das soluções e vinte e quatro horas depois da preparação dos géis. Símbolos negativos indicam o branqueamento.	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Absorção óptica
PVA	Álcool polivinílico
AX	Alaranjado de xilenol
AM	Azul de metiltimol
CC	Calcicromo
GF	Gel-Fricke
GFX	Gel-Fricke-Xilenol
GTA	Glutaraldeído
LINAC	Acelerador Linear
TCO	Tomografia Computadorizada Óptica
VN	Verde de naftol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	Interação da radiação ionizante com a matéria	16
2.1.1	Interação de partículas carregadas rápidas	16
2.1.2	Interação de fótons	18
2.1.2.1	<i>Efeito Compton</i>	19
2.1.2.2	<i>Efeito Fotoelétrico</i>	20
2.1.2.3	<i>Produção de Pares</i>	21
2.2	Radioterapia	22
2.3	Grandezas radiológicas e Dosimetria	23
2.4	Espectroscopia eletrônica	25
3	ESTADO DA ARTE	29
3.1	Dosimetria tridimensional	29
3.1.1	Géis Radiocrômicos	30
3.1.2	Géis Poliméricos	34
3.1.3	Plásticos Radiocrômicos	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1	Materiais	37
4.1.1	Gel Fricke	37
4.2	Síntese do Gel Fricke	38
4.3	Avaliação da sensibilidade e estabilidade pré-irradiação do gel Fricke . .	39
4.4	Avaliação da estabilidade pós-irradiação do gel Fricke	40
4.5	Análise eletroquímica	41
4.6	Análise de novos ligantes	42
4.6.1	Taxa de escurecimento e branqueamento	44
4.6.2	Análise via dose sintética	44
4.6.3	Avaliação dose-resposta em Fricke-gel	45
4.7	Avaliação da substituição do íon metálico	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
5.1	Sensibilidade do gel Fricke	46

5.2	Estabilidade pré-irradiação do gel Fricke	49
5.3	Estabilidade pós-irradiação do gel Fricke	50
5.4	Análise eletroquímica	52
5.5	Análise de novos ligantes	57
5.5.1	Taxa de escurecimento e branqueamento	59
5.5.2	Análise via dose sintética	60
5.5.3	Avaliação dose-resposta em Fricke-gel	61
5.6	Avaliação da substituição do íon metálico	63
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	65
6.1	Perspectivas	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A radioterapia moderna tem o papel de depositar doses de radiação de maneira precisa e conformada em tecidos neoplásicos enquanto evita, o máximo possível, deposição de doses em tecidos saudáveis. Isto resulta em distribuições espaciais complexas de doses, com grandes gradientes de dose em pequenos volumes. Para garantir isto, é necessário um exímio controle de qualidade, que se torna muito trabalhoso e muitas vezes não viável com os métodos tradicionais, baseados em câmaras de ionização (LOW *et al.*, 2011).

A dosimetria tridimensional (3D) deseja simplificar os procedimentos de controle de qualidade, tornando-os mais simples e confiáveis. O desenvolvimento de dosímetros tridimensionais versáteis utilizáveis na prática clínica e que possuem a precisão e resolução necessárias para verificação da distribuição de doses complexas, como dosímetros gel, é o foco desta pesquisa. Os dosímetros gel são os mais recentes e promissores dosímetros para radioterapia, sendo comumente considerados os únicos dosímetros verdadeiramente 3D (d'ERRICO *et al.*, 2017). Estes géis são dosímetros químicos que utilizam uma matriz de gel para fixar a distribuição da dose absorvida, mantendo esta informação espacial tridimensionalmente.

O gel Fricke (GF) é um dosímetro não-tóxico e tecido-equivalente que pode ser preparado com facilidade, comparado aos géis poliméricos, na presença de oxigênio e, por estes motivos, é o foco da pesquisa. O GF exhibe bons resultados em medições de baixas doses (SAMPAIO *et al.*, 2013) e em comparação às câmaras de ionização, filmes e dosímetros termoluminescentes (CALCINA *et al.*, 2007). O GF utiliza a solução Fricke, que consiste de uma solução ácida com íons ferrosos (Fe^{2+}) que, ao serem irradiados, são oxidados para íons férricos (Fe^{3+}). A variação da concentração de Fe^{3+} é proporcional à dose absorvida. Esta solução é um dosímetro químico absoluto utilizado para dosimetria desde 1927 (FRICKE; MORSE, 1927).

Em 1984, Gore e colaboradores (GORE *et al.*, 1984) investigaram as propriedades de relaxamento do gel através da ressonância nuclear magnética (RNM). Appleby *et al.* (1987) sugeriram a combinação desta solução com uma matriz de gel, para possibilitar a análise da

distribuição da dose, através das técnicas de imagem por ressonância magnética.

O GF já foi objeto de estudo em diversos relatos publicados (SCHREINER, 2004), contudo, ainda existem duas principais desvantagens: a relativamente rápida difusão dos íons de Fe^{3+} , produtos da irradiação (MAEYAMA *et al.*, 2013; MCCAWE *et al.*, 2013), e a oxidação espontânea dos íons de Fe^{2+} durante o período de armazenamento (PENEV; MEQUANINT, 2013), sem a irradiação do gel.

A adição de agentes complexantes (ligantes), como o alaranjado de xilenol, oferece a possibilidade de medir a variação da concentração de íons de ferro através de medidas ópticas no espectro visível. O uso destes agentes, que se ligam aos íons de ferro, também mostra melhoras significativas nas características de estabilidade do gel. Ligantes que se ligam ao Fe^{3+} possuem características relacionadas ao coeficiente de difusão e ligantes que se ligam ao Fe^{2+} estão relacionados aos processos de oxidação espontânea (JORDAN, 2010). A combinação de ligantes também pode ser utilizada para alcançar uma redução de ambas desvantagens, mesmo com perda de sensibilidade (PENEV; MEQUANINT, 2013).

Nesta pesquisa, tem-se como objetivo desenvolver novas formulações para serem usadas como dosímetros de radiação ionizante. Os principais objetivos dizem respeito à implementação e caracterização de sistemas de dosimetria capazes de fornecer um mapeamento tridimensional da distribuição da dose absorvida, a melhoria e otimização das características de estabilidade pré- e pós-irradiação, sensibilidade e resolução espacial, partindo de sistemas atualmente conhecidos, e a simplificação dos procedimentos de preparação, que facilita a transferência de tecnologia da escala de laboratório para a produção.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Interação da radiação ionizante com a matéria

O estudo dos conceitos das interações da radiação ionizante com a matéria é essencial para discussão dos princípios de funcionamento das técnicas de radioterapia e da dosimetria associada a ela. Uma introdução aos principais conceitos e grandezas relevantes ao tema deste trabalho serão tratados nesta seção.

As radiações podem ser classificadas em dois tipos: não ionizante e ionizante. As radiações ionizantes são as que podem remover elétrons de átomos e moléculas e se dividem em eletromagnética ou corpuscular. As radiações eletromagnéticas não possuem massa, são ondas que se propagam com determinadas amplitudes, frequências (ν), velocidades e comprimentos de onda (λ). Já a radiação corpuscular é constituída de um feixe de partículas ou núcleos atômicos, incluindo os elétrons, pósitrons, prótons e nêutrons. As radiações ionizantes geralmente são divididas em três grupos (YOSHIMURA, 2009):

- Radiação eletromagnética com energia de fóton acima de 12 eV, que recebe várias denominações de acordo com a origem: radiação X característica, radiação X de freamento, raios gama e fótons de aniquilação;
- Partículas carregadas rápidas, que são as radiações que possuem energia cinética superior a energia de ligação dos elétrons atômicos;
- Nêutrons livres, com qualquer energia cinética e provenientes de qualquer origem.

2.1.1 Interação de partículas carregadas rápidas

Partículas carregadas possuem 100% de chance de interagir com o meio material, pois este também possui cargas distribuídas e a força coulombiana age sobre todas elas. Descrita pela *continuous slowing-down approximation* (CSDA), a passagem de uma partícula carregada

pela matéria supõe uma sequência contínua de interações nas quais a partícula perde frações da sua energia, até o ponto de não ser mais considerada uma radiação ionizante. Em meio a estas interações menos relevantes à energia da partícula, ocorrem interações mais intensas, cuja partícula perde grande parte de sua energia (YOSHIMURA, 2009). Uma partícula carregada de 1 MeV sofre cerca de 10^5 interações até perder toda sua energia cinética (ATTIX, 1986).

A grandeza conhecida como poder de freamento (do inglês, *stopping power*) representa a perda de energia média por unidade de caminho em um determinado meio. Esta leva em consideração a probabilidade de ocorrência de cada tipo de interação para um conjunto grande de partículas idênticas e com mesma energia. O poder de freamento pode ser subdividido em fenômenos de interações de colisões ou emissões radiativas.

As interações de colisões, ou fenômenos de excitação e ionização, ocorrem quando as partículas carregadas perdem sua energia ao interagirem com elétrons orbitais do meio. As forças coulombianas exercidas nestas partículas, ao interagirem com os campos elétricos gerados pelos prótons e elétrons atômicos, leva às perdas energéticas. Na excitação, a partícula incidente transfere parte de sua energia aos elétrons do material, promovendo-os para orbitais de energia mais alta, sem ultrapassar a sua energia de ligação. Após esta excitação, o elétron excitado retorna ao estado de menor energia, com a emissão da energia excedente na forma de radiação eletromagnética ou emitindo elétrons de camadas mais externas quando absorvem esta energia, chamados de elétrons Auger. Se a energia transferida ao elétron é superior à sua energia de ligação, ocorre o processo de ionização, sendo o elétron ejetado do átomo (BUSHBERG *et al.*, 2011).

As emissões radiativas ocorrem principalmente quando as interações são próximas aos núcleos atômicos. Por possuírem menor massa, estes fenômenos são predominantes nos elétrons. A maior parte, em torno de 97–98%, se dá através de espalhamentos elásticos. Nos quais não há a emissão de fótons ou excitação do núcleo. O elétron apenas perde uma parte de sua energia cinética e sofre deflexão. Esta é a principal razão que o caminho percorrido por elétrons num material é tortuoso. Na menor parte dos casos, 2–3% restantes, os elétrons que passam próximos aos núcleos atômicos positivamente carregados sofrem espalhamentos inelásticos, perdendo grande parte da sua energia, como ilustrado na Figura 1. Desta forma, além de serem defletidos, são desacelerados e emitem esta energia perdida na forma de radiação eletromagnética. Esta radiação

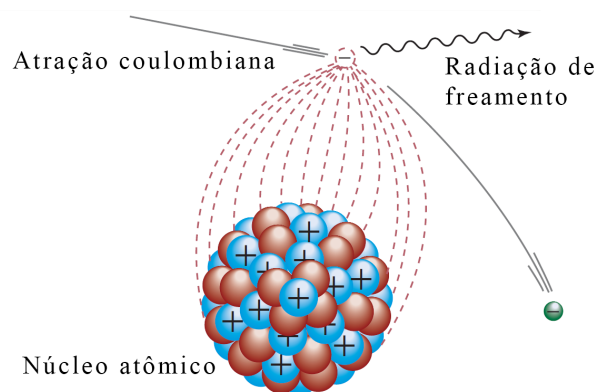


Figura 1 – Ilustração da emissão da radiação de freamento (*bremmsstrahlung*).

Adaptado de Bushberg *et al.* (2011).

emitida é chamada de radiação de freamento ou *bremsstrahlung*. O *bremsstrahlung* possui seção de choque proporcional à Z^2 e também possui dependência com o inverso do quadrado da massa da partícula, para uma determinada velocidade. Portanto, a emissão da radiação de freamento é insignificante para outras partículas carregadas em relação aos elétrons (ATTIX, 1986).

2.1.2 Interação de fótons

Toda partícula energética carregada interage com a matéria através de forças eletromagnéticas, perdendo sua energia cinética através de excitações e ionizações. Já a radiação eletromagnética é considerada como uma série de partículas individuais, conhecida como fótons, cuja energia é perdida em processos de interações diferentes das partículas carregadas. Um fóton ou nêutron incidente em um material pode passar por ele sem nenhuma interação, ou seja, sem perda de energia (ATTIX, 1986). Sua probabilidade de interação varia de acordo com as características do meio e da radiação. Nesse contexto, a energia dos fótons (E_γ) geralmente é expressa em ordens de elétron-volts¹ (eV) e pode ser calculada pela seguinte equação:

$$E_\gamma = h \cdot \nu \quad (1)$$

na qual h é a constante de Planck.

A energia dos fótons utilizados em radioterapia pode chegar a até dezenas de MeV. Os três principais efeitos de interação desses fótons com a matéria estão ilustrados na Figura 2. Nestas energias, para o número atômico efetivo do tecido mole ($\approx 7,2$), o efeito Compton é o mais predominante.

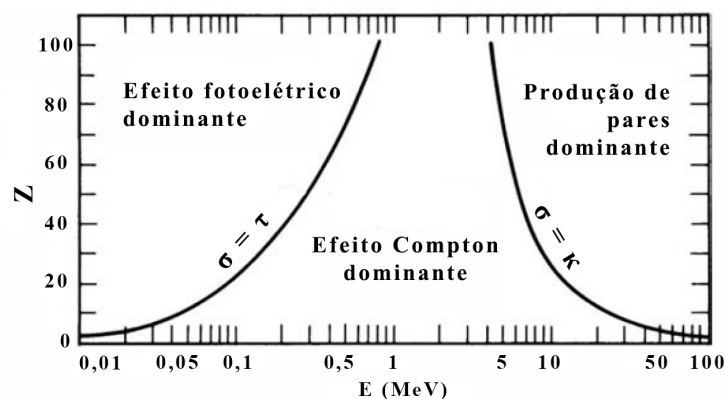


Figura 2 – Importância relativa dos três principais processos de interação dos fótons com a matéria em função da energia do fóton e do número atômico do meio material.

Adaptado de Knoll (2010).

¹ Um eV equivale à energia adquirida por um elétron ao sofrer uma diferença de potencial de um volt no vácuo

2.1.2.1 Efeito Compton

Também conhecido como espalhamento incoerente, o efeito Compton ocorre quando um fóton interage com um elétron considerado livre e estacionário (devido à energia do fóton incidente ser muito maior que a energia de ligação do elétron), ionizando o átomo e espalhando o fóton, que perde parte de sua energia durante a interação (ver Figura 3). Envolve mais frequentemente elétrons fracamente ligados e pertencente a átomos de baixo número atômico. Há transferência de parte da energia e do momento do fóton para o elétron e um fóton com a energia restante é espalhado em outra direção.

A energia do fóton incidente (E_v) é igual à soma da energia cinética do elétron Compton (E_{e^-}) mais a energia do fóton espalhado ($E_{v'}$). A energia de ligação do elétron Compton é muito pequena em comparação ao fóton incidente, podendo ser ignorada. A energia do fóton espalhado também pode ser encontrada através do seu ângulo (θ) e da energia do fóton incidente:

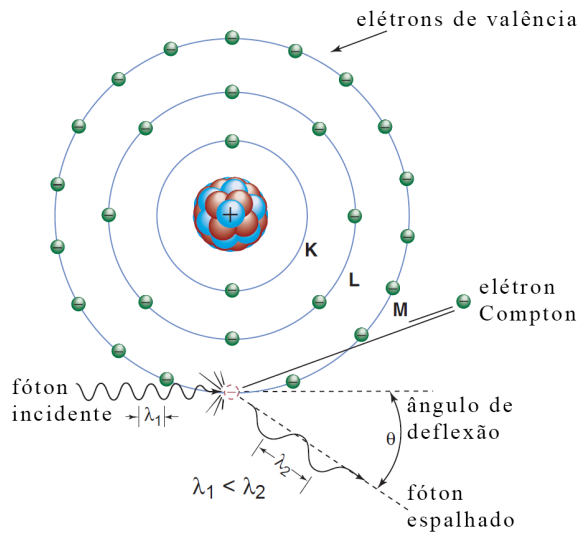


Figura 3 – Ilustração do Efeito Compton demonstrando a relação entre os comprimentos de onda do fóton incidente e emitido ($\lambda_1 < \lambda_2$), como também o ângulo de deflexão sofrido pelo fóton.

Adaptado de Bushberg (2002).

$$E_{v'} = \frac{E_v}{1 + \alpha \cdot (1 - \cos\theta)} \quad (2)$$

na qual α é a razão adimensional E_v/m_0c^2 , sendo a energia de repouso do elétron (m_0c^2) equivalente à 511 keV. A energia máxima do fóton espalhado é limitada à 511 keV em 90 graus e à 255 keV para um espalhamento de 180 graus (retroespalhamento). Isto ocorre mesmo para fótons com energias extremamente altas (BUSHBERG *et al.*, 2011). Em contraste aos fótons espalhados, a energia do elétron Compton é depositada próxima ao ponto de ocorrência do espalhamento. O efeito Compton ocorre, na faixa de energia apresentada na Figura 2, para todos os elementos da tabela periódica.

Sua probabilidade também depende da densidade eletrônica (número de elétrons/g x densidade) do meio. Com exceção do hidrogênio, o número total de elétrons/g é quase constante nos átomos (BUSHBERG, 2002). Logo, é possível afirmar que o efeito Compton tem sua probabilidade por unidade de massa quase independente de Z e a probabilidade por unidade de

volume aproximadamente proporcional à densidade do material. Como a energia de ligação do elétron pode ser considerada como zero, a seção de choque para o efeito Compton (σ_{Comp}) é dada por (ATTIX, 1986):

$$\sigma_{Comp} = Z \cdot \sigma_e \quad (3)$$

na qual σ_e é a constante que representa a seção de choque total por elétron.

2.1.2.2 Efeito Fotoelétrico

O efeito fotoelétrico é uma das observações fundamentais sobre a natureza quântica da luz. Corresponde à absorção total da energia incidente de um fóton pelo átomo, ejetando um elétron (fotoelétron) com energia correspondente ao fóton absorvido, subtraída a energia de ligação do elétron. Ao sair do átomo, o fotoelétron deixa uma lacuna no mesmo local, sendo ocupada por um elétron de camada eletrônica mais externa, havendo a emissão, em forma de fóton, da diferença de energia entre as camadas (ver Figura 4). Essa energia pode ser absorvida por um outro elétron de camada eletrônica mais externa que é emitido do átomo, conhecido como elétron Auger. A probabilidade de emissão do elétron Auger diminui com o aumento do número atômico. Quando liberada diretamente, essa radiação secundária é conhecida como radiação característica ou raio X característico, pois tem energias discretas características de cada elemento devido às suas singulares energias de ligação (BUSHBERG *et al.*, 2011).

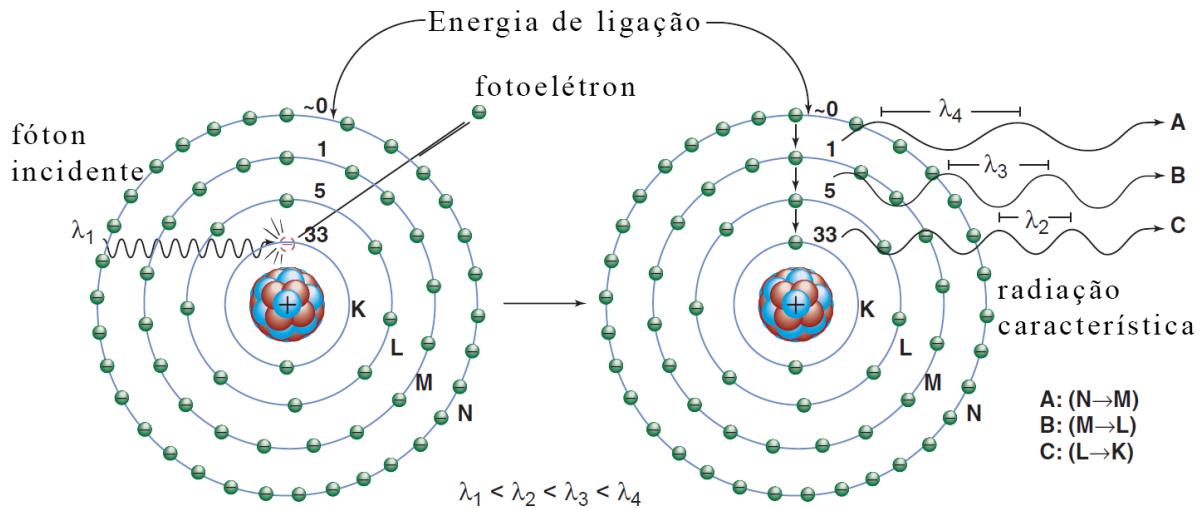


Figura 4 – Ilustração do Efeito fotoelétrico (esquerda) e rearranjo eletrônico após emissão do fotoelétron (direita). O comprimento de onda emitido por cada camada varia de átomo para átomo.

Adaptado de Bushberg (2002).

A energia cinética absorvida pelo elétron (E_k) é igual à energia do fóton incidente (E_v) menos a energia de ligação do orbital eletrônico onde o elétron se encontrava (E_B), observada

pela seguinte equação:

$$E_k = E_v - E_B \quad (4)$$

Para que o efeito fotoelétrico ocorra, é necessário que a energia do fóton incidente seja maior ou igual à energia de ligação do elétron. A probabilidade de que este efeito ocorra, ou seja, sua seção de choque (τ) é proporcional ao número atômico elevado à quarta potência e inversamente à energia do fóton incidente elevada ao cubo (IAEA, 2014):

$$\tau \propto \frac{Z^4}{E_v^3} \quad (5)$$

A seção de choque decresce rapidamente com o aumento da energia e é mais predominante em materiais de alto número atômico, como visto anteriormente.

2.1.2.3 Produção de Pares

A produção de pares é um efeito que ocorre quando um fóton interage com o campo elétrico de um núcleo atômico e a sua energia é transformada em um par elétron-pósitron, como ilustra a Figura 5. Como a energia é convertida em duas partículas que possuem massas discretas, existe um limiar para ocorrência do processo. O fóton deve possuir, ao menos, uma energia equivalente à soma das massas das duas partículas ($2 \times 511 \text{ keV}$). O excesso de energia do fóton é transmitido para o elétron e o pósitron na forma de energia cinética. A probabilidade desta interação é proporcional à Z^2 e cresce intensamente com a energia, sendo significativa apenas em energias acima de 6–10 MeV (CHANG *et al.*, 2014).

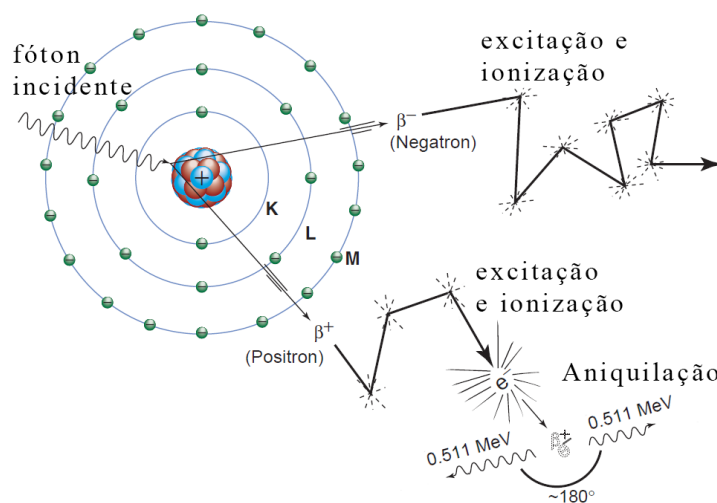


Figura 5 – Ilustração do efeito de Produção de Pares. Ilustra o processo de conversão a energia do fóton em um par elétron-pósitron seguido do processo de aniquilação do pósitron com um elétron do meio, que gera dois fótons com 511 keV de energia cada.

Adaptado de Bushberg *et al.* (2011).

2.2 Radioterapia

Câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, sendo responsável estimativamente por 9,6 milhões de mortes no ano de 2018, com um total de 18,1 milhões de casos, apesar da queda das taxas de mortalidade (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, a estimativa para os anos de 2018 e 2019 (BRASIL, 2017) aponta a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano, sendo 170 mil casos de câncer de pele não melanoma. O câncer de próstata, 68 mil casos em homens por ano, e o câncer de mama, 60 mil casos em mulheres por ano, serão os mais frequentes. Com exceção dos cânceres de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens serão próstata, pulmão, intestino, estômago e cavidade oral. Nas mulheres, os cânceres de mama, intestino, colo do útero, pulmão e tireoide estão entre os principais.

Apesar das taxas de incidência serem consideradas intermediárias e compatíveis com a realidade de um país em desenvolvimento, é incontestável que o câncer é um problema de saúde pública que deve ser priorizado em todas regiões do país. Demandando políticas de prevenção orientadas para indivíduos e grupos, gerando opinião pública, estímulo à formulação de legislação específica para enfrentar fatores de risco e fortalecimento de ações públicas e privadas. Também é indispensável o auxílio à detecção precoce, por meio de rastreamento populacional para casos como os cânceres de mama e próstata, e intervenções terapêuticas mais eficazes.

Nas últimas décadas, houve muito progresso relacionado ao diagnóstico e tratamento do câncer. Tal progresso é comprovado pela redução da mortalidade de cânceres nos últimos anos. Entre 2005 e 2014, houve uma redução anual de aproximadamente 1,5% nas mortes por câncer, para homens e mulheres dos EUA (BRAY *et al.*, 2018). A detecção precoce e tratamentos mais efetivos são os principais fatores que influenciam nesta redução.

Empregada desde 1902, pouco depois da descoberta dos raios X em 1895, a radioterapia é uma das formas de tratamento mais utilizadas contra o câncer. Muitas vezes é necessário a combinação entre formas de tratamento como quimioterapia, imunoterapia, cirurgia, terapia com alvos e transplante de medula óssea. Em 2015, cerca de 50% dos pacientes com câncer na América do Norte foram tratados com radioterapia e este número tende a crescer globalmente (SCHREINER, 2015).

Utilizando a radiação ionizante, a radioterapia tem o objetivo de causar a destruição ou impedir o crescimento de células tumorais. A radiação ionizante tem a capacidade de quebrar as moléculas do DNA destas células, impedindo a sua reprodução. Pode ser categorizada pela forma que administra a radiação. As principais são: a teleterapia, que utiliza fontes de radiação externas a uma determinada distância da região de interesse, e a braquiterapia, que utiliza fontes seladas próximo ou em contato direto com a região a ser tratada.

A teleterapia é adotada na maioria dos casos. Utiliza feixes de radiação ionizante que incluem fótons, elétrons, nêutrons e íons pesados. Desde a descoberta dos raios X, os fótons foram os primeiros a serem utilizados e, até hoje, são o feixe mais comum. O surgimento de

reatores nucleares na década de 1950 permitiu a produção de fontes radioativas como a de cobalto-60, possibilitando a construção de equipamentos de teleterapia, chamados de Telecobalto. Na década de 60, foram fabricados comercialmente os primeiros aceleradores lineares (LINAC), com a capacidade de produzir feixes de fótons de alta energia.

Atualmente, a maior parte dos LINACs para teleterapia produzem fótons com energias entre 6 e 25 MeV. Fótons de baixa energia, 120 a 300 keV, produzidos por tubos de raios X, também são usados em alguns tratamentos superficiais. Feixes de elétrons de alta energia, 4 a 25 MeV, também são produzidos por LINACs e utilizados na teleterapia desde a década de 70 (CHEN *et al.*, 2006).

Os elétrons, por terem um alcance finito que depende da sua energia, são mais eficazes no tratamento de lesões superficiais, protegendo tecidos sadios próximos ao tumor de forma mais controlada que os fótons. Prótons de alta energia, nêutrons e íons pesados possuem vantagens em relação aos fótons e elétrons, mas o alto custo das tecnologias empregadas para a produção dos feixes limita sua disponibilidade. Ao redor do mundo, existem poucos centros capazes de produzir e manter tais feixes.

O surgimento recente de novas modalidades de teleterapia, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT) e radioterapia ablativa estereotáxica (SABR), permitiu que órgãos de risco fossem poupados ainda mais e a dose prescrita fosse conformada de maneira mais precisa ao volume alvo, reduzindo consideravelmente os efeitos colaterais do tratamento. A dose conformal administrada obtida com estas técnicas resulta em distribuições espaciais complexas de doses, com grandes gradientes de dose em pequenos volumes, sendo necessário um controle de qualidade cada vez mais preciso e consistente. Contudo, o tempo consumido e o custo dos equipamentos necessários para realizar o controle de qualidade de forma tradicional, com dosímetros pontuais e bidimensionais, fazem com que serviços de radioterapia não o façam da maneira adequada, minimizando os testes necessários.

Diversos equipamentos dosimétricos foram desenvolvidos com o intuito de facilitar a caracterização destes complexos feixes de radiação. Além dos dosímetros pontuais bem estabelecidos, como câmaras de ionização e TLDs, também são utilizados dosímetros bidimensionais, como matrizes de diodos semicondutores planares ou cilíndricas, filmes radiocrômicos ou filmes termoluminescentes, com a finalidade de reconstruir a distribuição tridimensional da dose. Porém, nenhum destes é um dosímetro verdadeiramente 3D. As características destes dosímetros e o critério para tal definição são tratados nas seções seguintes.

2.3 Grandezas radiológicas e Dosimetria

Como visto nas seções anteriores, a interação da radiação ionizante com o meio envolve a transferência de energia. A maior parte dos efeitos físicos, químicos e biológicos que geram sinais detectáveis por detectores de radiação estão relacionados à energia média depositada num

ponto (\bar{E}). A dose absorvida (D), ou apenas dose no contexto deste trabalho, é definida como a energia média depositada no meio por unidade de massa:

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (6)$$

A sua unidade no SI é o gray (Gy), na qual $1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$. Esta definição se aplica, para todas as energias, à ambas as radiações ionizantes de partículas carregadas ou não. Consequentemente, a dose absorvida é a grandeza mais importante na física radiológica (ATTIX, 1986).

O kerma (K) representa a energia cinética inicial de todas partículas carregadas liberadas por partículas neutras ou fótons incidentes em um material. É definido pelo quociente da soma destas energias cinéticas iniciais por unidade de massa:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (7)$$

Esta grandeza também possui como unidade o Gy. Porém, a dose absorvida depende da energia média absorvida na região de interação e o kerma depende da energia total transferida ao material. Esta energia transferida pode ser dissipada pelo *bremsstrahlung*, definido como kerma de radiação (K_r), ou pela excitação e/ou ionização dos átomos que, definido como kerma de colisão (K_c). Quando a condição de equilíbrio eletrônico ou equilíbrio de partículas carregadas é satisfeita, a dose absorvida é igual ao kerma de colisão.

Uma das principais obrigações do uso da radiação na teleterapia é medição precisa da dose absorvida em um determinado meio. Portanto, é necessário inserir neste meio um dispositivo sensível à radiação, que pode ser um gás, líquido ou sólido. Diversas teorias descrevem as relações entre a dose depositada nestes dispositivos e a dose que seria depositada no meio, caso o dispositivo não estivesse lá, denominadas como teorias de cavidades. Estas teorias foram propostas nos trabalhos de Bragg (1910), Gray e Rutherford (1929) - (1936). O desenvolvimento detalhado e outras perspectivas destas teorias podem ser encontrados em diversos livros e trabalhos na literatura (DYNE, 1955; ATTIX, 1986; GREENING, 1981; CHEN *et al.*, 2006; KUMAR *et al.*, 2015).

O detector de radiação é um dispositivo que é capaz de indicar a presença de radiação ionizante em um meio. Um dosímetro é uma espécie de detector que mede uma grandeza radiológica, como a dose absorvida, relacionando este valor à um órgão ou tecido humano. Quando são constituídos de materiais cuja resposta à radiação é semelhante ao tecido humano, são denominados tecido-equivalentes. Dosímetros podem ser considerados absolutos, quando o efeito da dose absorvida é relacionado diretamente ao sinal medido, ou relativos, que requerem um fator de calibração. A solução Fricke é um dosímetro químico absoluto, cuja dose absorvida está relacionada diretamente à oxidação dos íons ferrosos contidos no dosímetro. Por ser composto, majoritariamente, de água também é considerada tecido-equivalente. Desta forma, conhecendo a concentração inicial dos íons de ferro, é possível mensurar a dose absorvida sem calibração.

2.4 Espectroscopia eletrônica

A espectroscopia eletrônica, que trata sobre a absorção e emissão da radiação eletromagnética, é usada em uma ampla variedade de métodos para obtenção de informações detalhadas sobre as estruturas e a dinâmica das moléculas e levou a uma riqueza de informações sem as quais a compreensão atual de moléculas não seria concebível (HERTEL; SCHULZ, 2015). A maioria das moléculas orgânicas e dos grupos funcionais não possuem absorção da luz nos comprimentos ultravioleta e visível, de 190 nm a 800 nm. Contudo, dentre as moléculas ou partes de moléculas que possuem, denominadas de cromóforos, diversas informações podem ser obtidas de seus espectros, sendo a principal técnica que avalia este intervalo de comprimentos de onda chamada de espectroscopia UV-Vis.

Quando uma radiação eletromagnética atravessa um meio, parte da sua energia pode ser absorvida em processos não-ionizantes. A radiação residual, que atravessa o meio, produz o espectro de absorção óptico. A energia absorvida pelo meio resulta na excitação de átomos ou moléculas do estado fundamental para um estado de maior energia, através de um processo quantizado, na qual equivale a diferença energética entre os estados, como demonstra a Figura 6. Contudo, quando o elétron está em um nível energético mais alto, ele ocupa uma posição mais instável em comparação ao seu estado anterior. Sendo assim, o elétron pode retornar para um nível energético mais baixo de forma radioativa ou não. O caminho não-radioativo do decaimento é responsável pela conversão da energia do estado eletrônico excitado em outros graus de liberdade, degradando essencialmente a energia como calor. Se o decaimento não-radiativo é insignificante, então para cada fóton que é absorvido para criar o estado excitado, um é emitido pelo processo de fluorescência ou fosforescência.

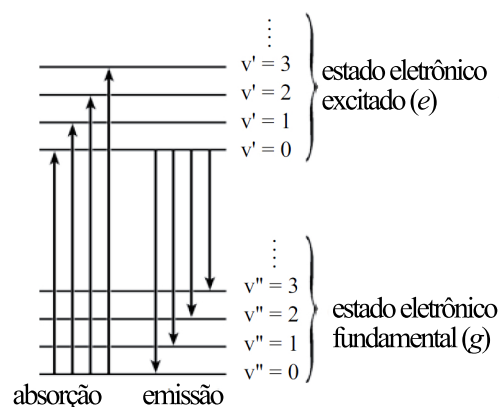


Figura 6 – Transições vibracionais dentro das bandas de absorção e emissão eletrônicas.

Adaptado de McHale (2017).

Moléculas podem possuir orbitais de energia que possibilitam essas transições. Em geral, a transição mais provável é do orbital ocupado de maior energia, chamado de HOMO (do inglês, *highest occupied molecular orbital*), para o orbital desocupado de menor energia, chamado de LUMO (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*). As transições são regidas pelas regras de seleção, que restringem a mudança de um sistema de um estado quântico para outro. Desta forma, é esperado que um espectro de absorção no UV seja composto por linhas discretas. Contudo, ao contrário dos átomos isolados, isto não ocorre para moléculas. Nestas, a absorção ocorre em diversos comprimentos de onda, pois normalmente possuem diversos estados de excitação vibracional e rotacional. Estes estados possuem níveis de energia pouco espaçados.

Podendo, por tanto, se sobrepor aos níveis eletrônicos.

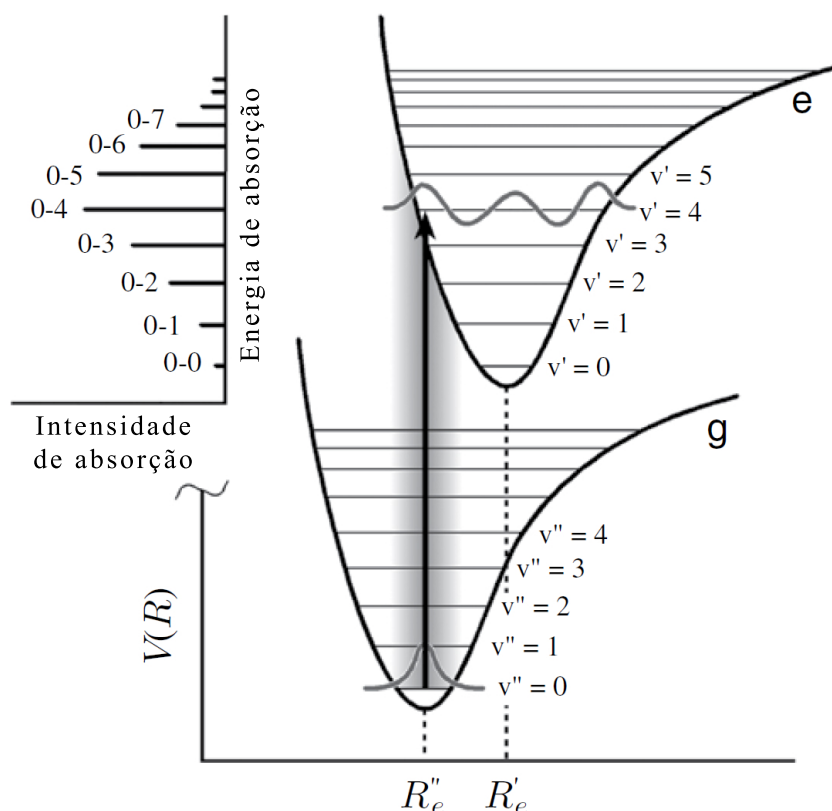


Figura 7 – Curvas de energia potencial deslocadas levando a uma progressão de Franck-Condon. A área sombreada corresponde à densidade de probabilidade do estado vibracional.

Adaptado de McHale (2017).

Logo, uma molécula pode juntamente passar por uma excitação eletrônica e vibracional/rotacional, possibilitando diversas transições. Isso faz com que um espectrofotômetro perceba estas transições combinadas como largas bandas de absorção, que concentram seu máximo no comprimento de onda da transição principal. A largura da banda de absorção resulta de uma progressão de transições vibracionais dentro de uma única transição eletrônica, descrito pelo princípio de Franck-Condon exemplificado na Figura 7. No qual a progressão vibracional distribui a intensidade total em uma faixa de frequências, preservando a área total da banda (MCHALE, 2017).

A lei de Beer-Lambert expressa de forma empírica este fenômeno. Quanto maior o número de moléculas capazes de absorver luz em um certo comprimento de onda e quanto maior sua eficiência, maior é a intensidade dessa absorção. É expressa pela equação:

$$A = \log(I_0/I) = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (8)$$

na qual, A é absorvância, I_0 é intensidade da luz incidente, I é intensidade da luz após atravessar o meio, c é concentração molar da substância absorvente no meio, l é distância que a luz percorre no meio, ϵ é absortividade molar ou coeficiente de extinção molar, expresso em $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. A

intensidade é definida como a energia total transportada no feixe de luz por unidade de tempo e área. A absortividade molar é uma propriedade intrínseca das substâncias que depende do solvente que está dissolvida e da temperatura.

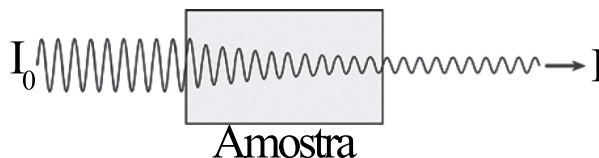


Figura 8 – Ilustração do processo de absorção - atenuação da luz.

Adaptado de McHale (2017).

Um espectrofotômetro UV-Vis é composto de uma fonte de luz, um monocromador e um detector. Geralmente, a fonte de luz ultravioleta é uma lâmpada de deutério e a luz visível uma lâmpada de tungstênio. O monocromador tem a função de separar o feixe de luz nos comprimentos de onda componentes. A luz que atravessa a amostra atinge o detector, que mensura a intensidade da luz transmitida I . Este, em geral, é composto de um tubo fotomultiplicador ou fotodiodos. O espectro resultante é comumente exibido como uma função da absorbância pelo comprimento de onda. Em uma banda, como a ilustrada na Figura 9, o comprimento de onda no qual ocorre o máximo de absorbância (λ_{max}) e qual o valor desta absorbância são as principais informações obtidas do espectro.

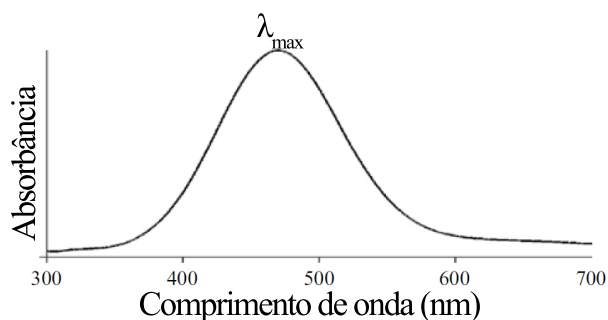


Figura 9 – Espectro de absorção eletrônica de uma solução de CHCl_3 .

Adaptado de McHale (2017).

Geralmente associados à variação de cor em uma solução, ligantes são moléculas, átomos ou íons que se ligam com um átomo ou íon central formando um complexo de coordenação. Atuam como doadores de pares de elétrons, denominados bases de Lewis, enquanto os átomos centrais como receptores de elétrons, denominados ácidos de Lewis (PEARSON, 1963). Além das transições $d-d$, se os orbitais moleculares estiverem preenchidos, transferências de carga podem ocorrer entre os orbitais moleculares do ligante e os orbitais d vazios ou parcialmente preenchidos dos metais. Este processo gera absorções ópticas intensas devido a formação de bandas do ligante através da transferência de carga ligante para metal (TCLM), que é favorecida para metais com alta oxidação que se ligam à ligantes ricos em elétrons. Caso o metal esteja em

um baixo estado de oxidação e o ligante possua orbitais vazios, então o processo de transferência de carga metal para ligante (TCML) pode ocorrer.

Complexos de transferência de carga são a associação entre duas ou mais moléculas, na qual uma fração das suas cargas elétricas é compartilhada, formando complexos com as interações entre elétrons excitados do doador e orbitais vazios do receptor. Esta nova distribuição eletrônica gera as bandas de transferência de carga, que possuem absorção óptica nas regiões ultravioleta e visível. Dada a alta probabilidade dessas transições ocorrerem, em relação às transições dos orbitais $d-d$, que são limitadas pelas regras de seleção, estas absorções são relativamente intensas. A característica principal da formação de complexos é a presença de uma transição eletrônica de transferência de carga forte, geralmente na região visível do espectro, onde nem o doador nem o aceitador absorvem (MCHALE, 2017).

CAPÍTULO 3

ESTADO DA ARTE

3.1 Dosimetria tridimensional

Simultânea aos múltiplos avanços dos aceleradores lineares (LINAC) utilizados em radioterapia está a evolução das técnicas de controle de qualidade. As complexas distribuições volumétricas de dose demandam alta resolução e precisão. Estas avaliações são tipicamente realizadas durante a fase de comissionamento, quando a precisão de uma nova técnica é estabelecida antes da implementação com os pacientes na clínica. Na ausência de dosímetros tridimensionais, o comissionamento é tipicamente realizado mensurando alguns planos e pontos de interesse utilizando filmes, dosímetros TL, diodos e câmaras de ionização. Estas técnicas são importantes, mas são incapazes de prover uma verificação tridimensional de alta resolução em um volume relevante por serem limitadas à pontos ou planos bidimensionais (OLDHAM, 2015).

O critério *Resolution-Time-Accuracy-Precision* (RTAP) foi proposto por Oldham *et al.* (2001) para definir se um dosímetro é realmente tridimensional e utilizável clinicamente como tal. Analisado extensivamente em outros trabalhos (OLDHAM, 2014; OLDHAM, 2015; SCHREINER, 2015), o RTAP utiliza como referência requisitos razoáveis e ideais para controle de qualidade dosimétrica de um tratamento via radiocirurgia estereotáxica (SCHELL *et al.*, 1995). Estes são: resolução espacial $< 1 \text{ mm}^3$, tempo de leitura $< 1 \text{ h}$, precisão de dose $< 3\%$ e ruído $< 1\%$. Até então, apenas os dosímetros 3D baseados em dosimetria química, que quantifica a dose através de mudanças químicas induzidas pela radiação, atendem a esses requisitos. Para utilização clínica, o dosímetro também deve ser reprodutível e estável (SCHREINER, 2015).

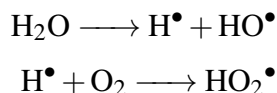
Phantoms contendo dosímetros tridimensionais tecido-equivalentes foram propostos para tentar solucionar esta demanda (GORE *et al.*, 1984). Nestes, é sugerida a utilização de um dosímetro químico bem caracterizado e estabelecido, a solução Fricke (FRICKE; MORSE, 1927; FRICKE; HART, 1966), em uma matriz de gel. Os efeitos induzidos pela radiação neste gel dosimétrico poderiam ser mapeados em três dimensões (3D) através de imagens de ressonância magnética. Desde então, a dosimetria tridimensional vem sendo pesquisada intensivamente e

diversos novos dosímetros foram propostos. Existem vantagens distintas para cada sistema. Os dosímetros 3D relevantes, até os dias de hoje, se dividem em três categorias: géis radiocrômicos, géis poliméricos e plásticos radiocrômicos.

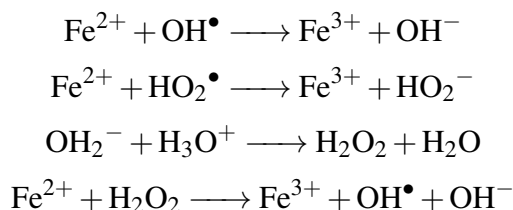
3.1.1 Géis Radiocrômicos

Géis radiocrômicos são o principal objeto de estudo deste trabalho. Pertencem à primeira geração de dosímetros tridimensionais, cuja ideia foi desenvolvida no trabalho de Gore *et al.* em 1984. A solução Fricke, mais comumente utilizada nesses dosímetros, é um dosímetro absoluto, aqua- e tecido-equivalente; consiste de uma solução ácida contendo íons ferrosos (Fe^{2+}). Ao interagir com a radiação ionizante, estes íons são oxidados, proporcionalmente à dose absorvida, para íons férricos (Fe^{3+}). Ao inserir esta solução em uma matriz de gel, temos a formação do dosímetro conhecido como gel Fricke (GF).

A quantificação destes íons férricos pode ser feita, de maneira simples, através de medidas ópticas utilizando um espectrofotômetro. Este processo não ocorre diretamente. Proporcionalmente, a quantidade de íons de ferro é muito pequena em relação às moléculas de água. Portanto, a radiação ionizante interage, majoritariamente, com as moléculas de água. Esta interação decompõe a água e produz radicais hidroxila, hidroperoxila (HO_2^\bullet) e peróxido de hidrogênio, que são altamente reativos, e estes reagem com os íons ferrosos, oxidando-os. A radiólise da água e a produção dos radicais hidroperóxidos dá na seguinte forma:



A partir disto, diversas reações que levam à oxidação dos íons ferrosos podem ocorrer, como por exemplo:



Ao fim das reações, a variação da concentração dos íons férricos é proporcional à dose absorvida. Esta proporção pode ser descrita matematicamente da seguinte forma:

$$\Delta[\text{Fe}^{3+}] = \frac{D \cdot G(\text{Fe}^{3+}) \cdot 10\rho}{N_A \cdot e} \quad (9)$$

na qual, D é a dose absorvida, $G(\text{Fe}^{3+})$ é o rendimento químico, ρ é a densidade em kg/L, e é o número de joules por elétron-volt e N_A é o número de Avogadro. O rendimento químico é o

fator que relaciona a produção, destruição ou modificação de uma espécie química à energia absorvida. Neste caso, é expresso pela quantidade de íons férricos produzidos para cada 100 eV. Valores para esta grandeza são calculados empiricamente com a utilização de diversas fontes calibradas. Para fótons, $G(Fe^{3+})$ decresce com a diminuição da energia equivalente. A elevada transferência de energia (LET) resulta num maior número de reações por volume, que leva à recombinação de alguns dos radicais gerados. Este efeito ocorre de forma semelhante para altas taxas de dose, que também resultam numa maior densidade de reações. Para elétrons, não existe variação significativa do valor $G(Fe^{3+})$ com a energia (MCEWEN *et al.*, 2014).

A quantificação da variação da concentração dos íons férricos pode ser feita, sem a adição de ligantes, através de um espectrofotômetro observando a variação de absorbância das suas bandas com picos no ultravioleta em 224 nm e 304 nm. Porém, para comprimentos de onda pequenos, a sensibilidade da medida é reduzida devido à forte atenuação da luz, limitando-a para pequenos volumes.

Observando a maior influência dos íons férricos na relaxação dos prótons em relação aos ferrosos, Gore *et al.* (1984) pioneiramente sugerem a utilização da ressonância magnética nuclear (RMN) para quantificar os íons férricos e, ao inserir esse dosímetro químico em uma matriz de gel, obter um mapeamento tridimensional da dose. Isto só é possível devido à alteração das propriedades magnéticas do ferro com seu estado de oxidação. Existe uma relação linear entre a taxa de relaxação spin-rede (R1), inverso do tempo de relaxação longitudinal (T1), e a dose absorvida (PODGORSK; SCHREINER, 1992). Esta é preferencialmente utilizada devido ao maior intervalo dinâmico, em relação à taxa de relaxação spin-spin (R2) (DEENE, 2010).

A principal limitação para realização do mapeamento se dá com a difusão dos íons Fe^{3+} no gel, que inicia imediatamente após a irradiação. Isto leva à perda da distribuição de dose inicial. Estudos demonstravam a necessidade de leitura em até aproximadamente 1 hora após a irradiação para que a maior parte da informação espacial não fosse perdida por completo (PASQUALE *et al.*, 2006; TSENG *et al.*, 2002; CHU *et al.*, 2000).

Este problema se estende quando considerado o longo tempo necessário para realização das imagens em RMN. Todavia, diversos trabalhos foram publicados demonstrando caracterizações do dosímetro e tentativas de estabilizar ao máximo os íons de ferro (OLSSON *et al.*, 1990; HAZLE *et al.*, 1991; OLSSON *et al.*, 1992; KRON *et al.*, 1993). Além das dificuldades relacionadas ao tempo para realização das medidas em RMN, outros fatores como o alto custo e a necessidade de um planejamento específico para obtenção de imagens de qualidade, tornam o uso da RMN não-trivial.

Vários estudos, teóricos e experimentais, tratando sobre os mecanismos de difusão em géis já foram realizados (MUHR; BLANSHARD, 1982; AMSDEN, 1998; FAVRE *et al.*, 2001; PUGUAN *et al.*, 2015). Em geral, estes enfatizam um dos seguintes parâmetros-chave para obter previsões: propriedades do soluto (raio hidrodinâmico, flexibilidade, interação com solvente e rede, hidratação); estrutura da rede de gel (concentração do polímero, tamanho da malha, raio da

cadeia, fração volumétrica do polímero); e solvente (viscosidade, volume molar, volume livre, propriedades de inchamento do gel). Visto de forma esquemática na Figura 10.

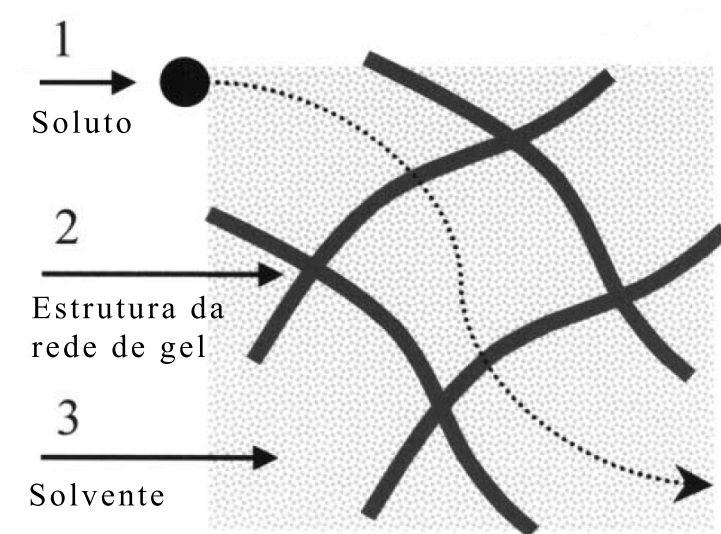


Figura 10 – Vista esquemática de uma transferência de massa de soluto em um gel. Mecanismo de difusão que enfatiza as propriedades do soluto (1), da matriz de gel (2) ou do solvente (3).

Adaptado de Favre *et al.* (2001).

A inserção de ligantes nos dosímetros em gel já foi sugerida por diversos autores (GUPTA *et al.*, 1982; APPLEBY; LEGHROUZ, 1991; RAE *et al.*, 1996). Agentes quelantes são ligantes que podem formar duas ou mais ligações com um único íon metálico, prevenindo este íon de reagir com outras moléculas. O alaranjado de xilenol (AX) é o ligante, até então, mais utilizado nos géis Fricke. Quando adicionado à solução Fricke, as moléculas de xilenol se ligam aos íons Fe^{3+} e formam complexos metálicos. Este complexo possui uma forte absorção óptica e é caracterizada por uma intensa banda em 585 nm. Sem a presença dos íons Fe^{3+} na solução e em meio ácido, o AX possui uma forte absorção óptica em 433 nm (ver Figura 11). Isso faz com que, ao inserir o AX no gel Fricke, o gel muda de cor do amarelo-alaranjado para o púrpura-escuro à medida que é irradiado (ver Figura 12), dando origem ao dosímetro gel-Fricke-Xilenol (GFX). Sendo possível mensurar a variação de concentração de íons Fe^{3+} do dosímetro através da leitura óptica em comprimentos de onda mais altos, possibilitando a utilização de volumes maiores devido ao



Figura 11 – Fotografia do dosímetro gel Fricke-xilenol.

Retirado de Schreiner (2015).

maior poder de penetração da luz (APPLEBY; LEGHROUZ, 1991).

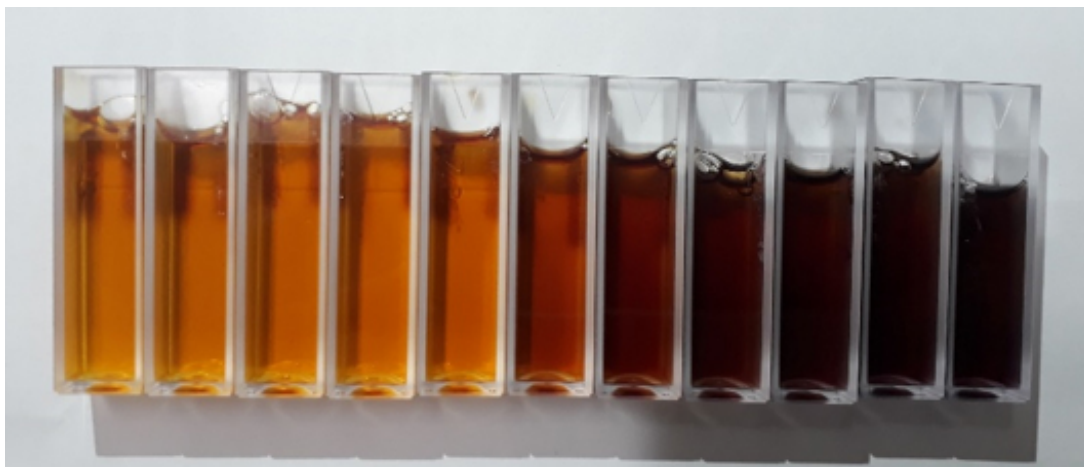


Figura 12 – Variação de cor do dosímetro gel-Fricke-Xilenol em doses de 0 Gy a 30 Gy.

Fotografia do autor, 2017.

Outra vantagem da adição do agente quelante ao dosímetro é a formação dos complexos metálicos. Ao se ligar à molécula do agente quelante, o íon metálico encontra uma maior estabilidade. O complexo possui um tamanho muito maior que o íon metálico isolado e isto reduz a sua difusão na matriz de gel (RAE *et al.*, 1996; SCHREINER, 2004).

A Tomografia Computadorizada Óptica (TCO) foi proposta por Gore *et al.* (1996). É uma técnica que permite um escaneamento tridimensional através da obtenção de perfis de atenuação óptica em diversos ângulos e planos com a utilização de um laser e espelhos móveis. Inicialmente, foi desenvolvida para reconstruir imagens 3D de géis poliméricos. A proposta foi aplicada por Kelly *et al.* (1998) para obter imagens de um gel Fricke-xilenol-benzoico, desta vez utilizando a variação de absorção óptica para obter as imagens. Ademais, Oldham *et al.* (2001) demonstrou que a técnica possui menor tempo de escaneamento e maior precisão e resolução espacial que a RMN. Avanços demonstram a possibilidade de realizar escaneamento e reconstrução do mapeamento 3D em menos de 20 minutos em um computador comum (OLDING *et al.*, 2010; OLDING; SCHREINER, 2011).

Historicamente, as matrizes de gel mais utilizadas em GF são compostas de gelatina e agarose. A gelatina é uma forma hidrolisada do colágeno extraído da pele, ossos e articulações de animais; e a agarose é um polímero polissacarídeo extraído de algas marinhas. A agarose foi utilizada inicialmente por Appleby *et al.* (1987), Gambarini *et al.* (1997) e Healy *et al.* (2003). Contudo, devido à falta de transparência e maior temperatura para dissolução, foi substituída pela gelatina (HAZLE *et al.*, 1991; BERO *et al.*, 2000; HEALY *et al.*, 2004; DAVIES; BALDOCK, 2008). Além disso, a origem natural de ambas matrizes afeta a reprodutibilidade das suas estruturas e da sua capacidade de reticulação. Estudos demonstram que a utilização de uma matriz sintética, como o álcool polivinílico (PVA), pode eliminar estes problemas, oferecendo maior estabilidade, sensibilidade e facilidade de preparo.

Outro fator que também limita a utilização prática destes dosímetros é a oxidação espontânea dos íons de Fe^{2+} para Fe^{3+} , mesmo sem a interação com radiação ionizante. A estabilidade dos íons ferrosos pré-irradiação delimita o tempo de armazenamento destes dosímetros, tornando-os de difícil comercialização, havendo a necessidade de serem preparados em laboratório previamente ao uso. Isto é impraticável em muitos centros médicos. Morgan e Lahav (2007) caracterizaram a cinética da oxidação espontânea dos íons ferrosos em uma solução aquosa e demonstraram a relação direta deste fenômeno com o pH da solução. Esta é uma característica que demanda pesquisa e também é investigada (CHU *et al.*, 2000; BABU *et al.*, 2015).

3.1.2 Géis Poliméricos

Géis poliméricos são, até então, os dosímetros mais utilizados. Alguns estão disponíveis comercialmente (WATANABE *et al.*, 2017). Diversos estudos já os utilizaram para verificar planejamentos de tratamento em radioterapia (IBBOTT, 2004; BALDOCK *et al.*, 2010). Os dosímetros consistem principalmente de monômeros e agentes reticulantes dispersos em uma matriz de gel, usualmente gelatina ou agarose. Os efeitos da radiação ionizante em polímeros e monômeros já haviam sido estudados anteriormente (ALEXANDER *et al.*, 1954; HOECKER; WATKINS, 1958; BONI, 1961). Porém, o desenvolvimento para dosimetria 3D foi realizado inicialmente nos trabalhos de Maryanski *et al.* (1992, 1993).

A sua resposta vem da polimerização induzida pela radiação ionizante, que forma uma estrutura de polímeros estáveis devido à produção de radicais livres na radiólise da água (ver Figura 13). A formação desta rede de polímeros possibilita ao gel polimérico exibir uma resposta tridimensional estável, ou seja, sem nenhuma difusão. Géis poliméricos podem ser lidos através da RMN e da TCO. Contudo, como a luz no meio é espalhada, e não absorvida, a TCO é menos efetiva, tendo menor contraste e precisão (ver Figura 13).

Devido à não dependência com a taxa de dose e temperatura, os monômeros utilizados são tipicamente acrílicos. Contudo, a formação de polímeros depende de reações que são limitadas por oxigênio. Esta é a principal desvantagem destes dosímetros. O menor contato com oxigênio

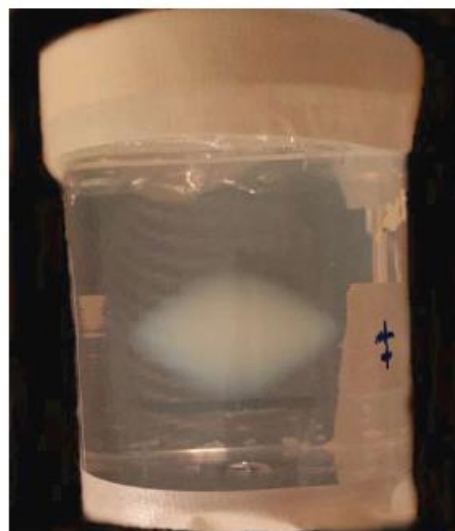


Figura 13 – Fotografia do dosímetro em gel polimérico.

Adaptado de Watanabe *et al.* (2017).

pode alterar a resposta, linearidade e reprodutibilidade do gel (DEENE *et al.*, 2000; FONG *et al.*, 2001; GUSTAVSSON *et al.*, 2004).

Ao contrário dos géis Fricke, o dosímetro com monômeros utiliza espécies altamente tóxicas, como acrilamida ou bisacrilamida, que são conhecidas como fortes neurotoxinas e suspeitas carcinogênicas. Isto faz com que seja necessária uma atmosfera sem a presença de oxigênio altamente controlada na sua fabricação, utilização e armazenamento. Sua perigosa fabricação também requer um ambiente selado com a administração de gás inerte e a utilização de equipamentos de biossegurança (d'ERRICO *et al.*, 2017). Sua utilização e armazenamento devem ser feitas em recipientes vítreos, que possuem menor permeabilidade de gases, mas são menos tecido-equivalentes que recipientes plásticos.

A formação dos polímeros é um processo em cadeia dado pela iniciação, propagação e terminação. Nos géis poliméricos, a iniciação ocorre durante a radiólise da água, na qual os radicais livres interagem com monômeros, gerando radicais de oligômeros e polímeros. O processo é seguido pela propagação destes radicais e, por fim, a terminação da reação. O oxigênio participa de reações que inibem o processo de propagação.

Outra formulação de gel polimérico foi desenvolvida por Fong *et al.* (2001), na qual propõe eliminar a sensibilidade ao oxigênio. O dosímetro, denominado como MAGIC, é composto de ácido metacrílico, ácido ascórbico, gelatina e cobre. Este utiliza um processo descrito por Reddy *et al.* (1982), no qual o complexo organometálico formado pelo ácido ascórbico e o cobre utiliza oxigênio para gerar os radicais livres que dão início à reação de polimerização. Porém, Fong *et al.* (2001) também reportam que, apesar de estável, o gel apresenta um aspecto de névoa após duas horas de produzido, mesmo sem ser irradiado. Este efeito pode ser quantificado via RMN e calibrado antes da irradiação.

3.1.3 Plásticos Radiocrômicos

Introduzido em 2006, o plástico radiocrômico, comercializado com o nome PRESAGE®, consiste de uma matriz de poliuretano (PU) dopada com um iniciador radical halogênio livre de hidrocarbonetos e um corante leuco verde malaquita (ADAMOVICS; MARYANSKI, 2006). Foi criado para ser utilizado na dosimetria 3D com o escaneamento via TCO, já que não é possível gerar imagens através da RMN. A matriz de PU é transparente e o contraste óptico é gerado, ao interagir com a radiação ionizante, pela oxidação do corante leuco, que se torna verde malaquita (ver Figura 14).

O dosímetro PRESAGE® demonstrou uma resposta óptica linear a doses de até 100 Gy (ADAMOVICS; MARYANSKI, 2006; GUO *et al.*, 2006; SAKHALKAR *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2010). Porém, sua dependência com a energia e taxa de dose ainda estão em debate (YATES *et al.*, 2011). Jackson *et al.* (2013) reportou variações significativas na sensibilidade entre formulações do mesmo lote. Um fenômeno de escurecimento do dosímetro com o tempo foi descrito por alguns autores (JUANG *et al.*, 2013; NASR *et al.*, 2015). Contudo, por não

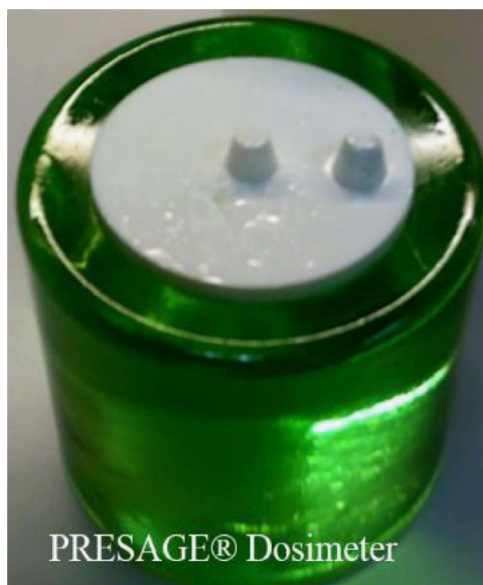


Figura 14 – Fotografia do dosímetro plástico radiocrômico PRESAGE®.

Adaptado de Rehman *et al.* (2018).

depende da dose absorvida, o fenômeno pode ser estimado e posteriormente calibrado.

Dosímetros radiocrômicos plásticos, baseados em corantes leucos, possuem a vantagem de ter uma resposta óptica resultante da atenuação da luz através da sua absorção, resultando num espalhamento de luz mínimo. Isto torna a leitura óptica mais eficiente em relação aos géis poliméricos, cuja variação de atenuação provém principalmente do espalhamento de luz gerado pelas partículas formadas nos polímeros induzidos pela radiação (SCHREINER, 2015).

CAPÍTULO 4

MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

A Tabela 1 trata sobre os fabricantes e algumas propriedades dos principais reagentes utilizados durante o desenvolvimento deste trabalho.

Tabela 1 – Descrição dos reagentes utilizados na síntese do gel Fricke.

Reagente	Fabricante	Grau de Pureza	Volume/Massa
Sulfato ferroso amoniacal (FAS)	Sigma-Aldrich	98%	500 g
Sulfato férrico amoniacal	E.Merck	98%	500 g
Álcool polivinílico (88% hidrolisado)	NEON	98%	500 g
Alaranjado de xilenol	NEON	-	5 g
Glutaraldeído (solução 50%)	Dinâmica	-	1000 mL
Água Milli-Q (deionizada)	Millipore	-	1000 mL
Ácido sulfúrico (98%)	Cromato	-	1000 mL

4.1.1 Gel Fricke

Dentre as diferentes matrizes de gel já utilizadas no GF (BALDOCK, 2006), a matriz baseada em álcool polivinílico (PVA) é a que mostra resultados mais promissores (CHU *et al.*, 2000; RUIJIA *et al.*, 2010; d'ERRICO *et al.*, 2017). O PVA é um polímero sintético, ao contrário da gelatina e agarose, é solúvel em água, não tóxico e barato. É sintetizado através de processos bem estabelecidos que permitem uma seleção precisa da distribuição do peso molecular, isto é, o comprimento das cadeias. Portanto, a consistência entre diferentes lotes e a reprodutibilidade de produtos derivados é muito alta. Por estes motivos, o PVA foi escolhido como a matriz principal.

A estrutura química do PVA favorece a utilização de agentes reticulantes, que formam ligações cruzadas com as moléculas do polímero, tornando esta estrutura mais rígida. O glutaraldeído (GTA) é uma pequena molécula que reage facilmente com os grupos hidroxila do PVA, criando pontes entre as cadeias. O GTA é uma substância relativamente não tóxica e sua reação

de reticulação com o PVA ocorre à temperatura ambiente, produzindo géis que são transparentes à luz.

O alaranjado de xilenol (AX) é um reagente orgânico comumente encontrado na forma de sal tetrassódico, com peso molecular de 760 g/mol . É bastante utilizado como indicador para detectar metais polivalentes. Até hoje é, de longe, a molécula mais investigada e utilizada como ligante nos dosímetros radiocrômicos. Suas propriedades metalocrômicas possibilitam uma variação de cor intensa do dosímetro à medida que é irradiado, de maneira proporcional à variação da concentração ou grau de oxidação dos íons metálicos presentes. A adição de ligantes, como o AX, também resulta numa maior estabilidade da matriz (d'ERRICO *et al.*, 2017).

4.2 Síntese do Gel Fricke

O gel Fricke, usado como referência na pesquisa, foi sintetizado contendo a matriz de gel de PVA reticulada com GTA e o ligante alaranjado de xilenol (GFX-PVA-GTA). O gel produzido possui 11,3% P/V de PVA, GTA [26,5 mM], FAS [0,5 mM], H₂SO₄ [25 mM] e AX [0,165 mM]. Os reagentes utilizados na síntese do GF se encontram na Tabela 1.

Primeiramente, quatro soluções estoque foram preparadas usando água deionizada:

- I. 0,980 g de FAS e 0,98 mL de H₂SO₄ concentrado (98%) em um volume final de 50 mL;
- II. 0,685 mL de H₂SO₄ concentrado (98%) em um volume final de solução de 50 mL;
- III. 1 mL de solução de glutaraldeído (GTA) 50% e 1 mL de solução (II) em um volume final de 20 mL; e
- IV. a massa relativa do ligante analisado num volume final de 10 mL para atingir a concentração final de 0,165 mM.

Em seguida, dissolveram-se 5,589 g de PVA, 88% hidrolisado, em 40 mL de água deionizada num balão de fundo redondo. A dissolução foi realizada com um banho de glicerina a 110 °C durante 4 h, ligado a um sistema de refluxo, como pode ser visto na Figura 15. Um agitador magnético foi usado, com o auxílio de uma barra magnética, durante todo o procedimento. Após a dissolução do PVA, a solução de água-PVA foi arrefecida a 25 °C. Em seguida, foram adicionados 4 mL da solução II, uma mistura de 0,5 mL da solução I e 0,5 mL da solução IV e 5 mL da solução III.

A solução foi agitada durante 5 min após cada adição e depois vertida em cubetas de caminho óptico de 1 cm. As cubetas foram seladas com tampas plásticas e Parafilm M® e protegidas em folhas de papel alumínio. Durante a gelificação, as cubetas foram mantidas em temperatura ambiente (≈ 25 °C) durante 1 h, depois foram armazenadas sob refrigeração a 5 °C ao abrigo da luz.



Figura 15 – Sistema de refluxo utilizado na síntese do gel Fricke.

4.3 Avaliação da sensibilidade e estabilidade pré-irradiação do gel Fricke

Para os testes de sensibilidade e estabilidade pré-irradiação, as cubetas com GF foram irradiadas com radiação gama de 622 keV, utilizando o irradiador SOPHIA (SILVA *et al.*, 2014), que possui fontes seladas de ^{137}Cs divididas em três gavetas, cada uma com diferentes quantias de fontes e taxas de dose. Para determinação de sensibilidade e estabilidade, as cubetas foram irradiadas por inteiro e foram utilizadas as gavetas com taxas de dose de aproximadamente 0,3 Gy/h e 2,0 Gy/h. Para o teste de sensibilidade, as cubetas foram irradiadas com diversas doses e a sua curva correspondente de absorção óptica foi medida. Para o teste de estabilidade pré-irradiação, o gel foi preparado e armazenado em cubetas. Uma delas acompanha as demais, sem ser irradiada, nas mesmas condições de temperatura e exposição à luz, verificando a alteração da sua absorção óptica (AO) com o tempo.

As irradiações foram realizadas em temperatura ambiente local de aproximadamente 25 °C. As cubetas foram transportadas em uma caixa de isopor, ao abrigo da luz, por cerca de 10 minutos, entre o laboratório de radiações e o espectrofotômetro. As medidas de AO foram obtidas na faixa de comprimento de onda de 200 a 800 nm, para cubetas de quartzo, e 380 a 700 nm, para cubetas de vidro, utilizando o espectrofotômetro CARY 100. Todas as medidas espectrofotométricas foram feitas utilizando como referência uma cubeta com água deionizada. O irradiador e o espectrofotômetro utilizados podem ser vistos na Figura 16.



Figura 16 – Espectrofotômetro UV-Vis CARY 100 e irradiador SOPHIA utilizados nas análises.

4.4 Avaliação da estabilidade pós-irradiação do gel Fricke

Para o teste de estabilidade pós-irradiação, uma irradiação foi realizada utilizando um equipamento clínico com fonte de ^{60}Co de uma unidade de radioterapia de um hospital público de Recife-PE. A cubeta com o GF foi apoiada na mesa e coberta parcialmente com um bloco de chumbo de 5 cm de espessura durante a irradiação, como pode ser visto na Figura 17. A parte descoberta foi irradiada com uma dose calculada previamente, gerando um gradiente agudo de dose dentro do dosímetro. Este método de avaliação segue o modelo mais aceito e já empregado em diversas investigações (CHU *et al.*, 2000; PENEV; MEQUANINT, 2013; SMITH *et al.*, 2015), variando apenas a forma de leitura da amostra.

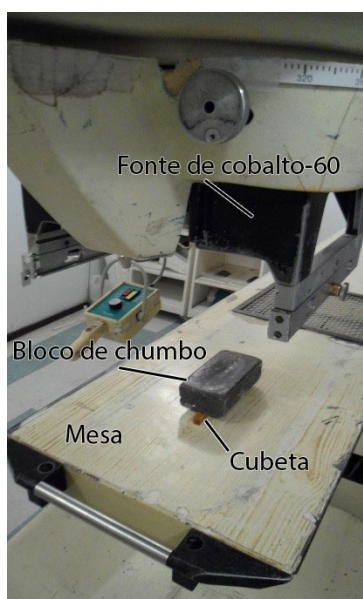


Figura 17 – Irradiador clínico e esquema utilizado no teste de estabilidade pós-irradiação.

Após a irradiação, com auxílio de uma câmera fotográfica, foram obtidas 15 imagens da cubeta, sobre um negatoscópio, em intervalos de tempo não regulares. A cubeta permaneceu

em temperatura em torno de 22 °C durante todo o experimento. Estas imagens foram analisadas através do software MATLAB, no qual foram transformadas em matrizes numéricas contendo informações das intensidades dos pixels numa escala de cinza, sendo possível obter um histograma para cada imagem num intervalo de tempo. Estes histogramas foram comparados entre si e ajustados em uma função quadrática inversa, obtida pelo método proposto por Kron *et al.* (1997):

$$I = I_{min} + \frac{1}{2}(I_{max} - I_{min}) \left[1 + \frac{x - x_0}{\sqrt{(x - x_0)^2 + n}} \right] \quad (10)$$

na qual I_{min} e I_{max} são os valores de intensidade mínima e máxima do histograma, x_0 é o desvio lateral do ponto de inflexão e n é o parâmetro de ajuste de inclinação da curva. O valor de n , como descrito por Kron *et al.*, varia linearmente com o tempo e esta variação está diretamente relacionada ao coeficiente de difusão. É possível obter a informação do coeficiente de difusão dos íons no gel (D) em mm^2/h , a partir da variação de n com o tempo (a) multiplicado por 0,212 ($D = 0,212 \cdot a$).

4.5 Análise eletroquímica

O trabalho realizado por Malathi *et al.* (2013) descreve o desenvolvimento de um sistema dosimétrico que utiliza a variação da condutividade de uma solução aquosa de clorofórmio saturada. Um instrumento de monitoramento de condutividade baseado em um sensor de pulsos de alto desempenho foi usado para monitorar a mudança em tempo real na condutividade da solução.

Embasado no fato de que a variação da valência de íons metálicos em uma solução aquosa altera a sua condutividade elétrica, devido à variação do seu raio iônico e mobilidade (WRIGHT, 2007), e tendo em vista as características de dosimetria absoluta e tecido-equivalência da solução Fricke, idealizou-se o desenvolvimento de um dispositivo que, através da medição da condutividade ou impedância com equipamentos de bancada, pudesse informar a dose absorvida em tempo real. Diversos testes foram realizados com o intuito de explorar esta característica presente na solução Fricke.

Durante as medidas eletroquímicas, foram utilizados três equipamentos: a) condutímetro mCA-150 (MS Tecnopon); b) potenciostato PGSTAT100N (Metrohm Autolab); e c) impedancímetro SI1260 (Solartron Metrology).

As soluções Fricke preparadas para estas análises foram feitas com a concentração típica de H_2SO_4 de 25 mM e as concentrações de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ variaram de 0 a 1 mM, na análise de dose sintética. Na análise de dose-resposta, cuja a solução Fricke foi irradiada em intervalos de dose de 0 a 15 Gy com o irradiador SOPHIA (SILVA *et al.*, 2014), a concentração de Fe^{2+} foi de 0,5 mM.

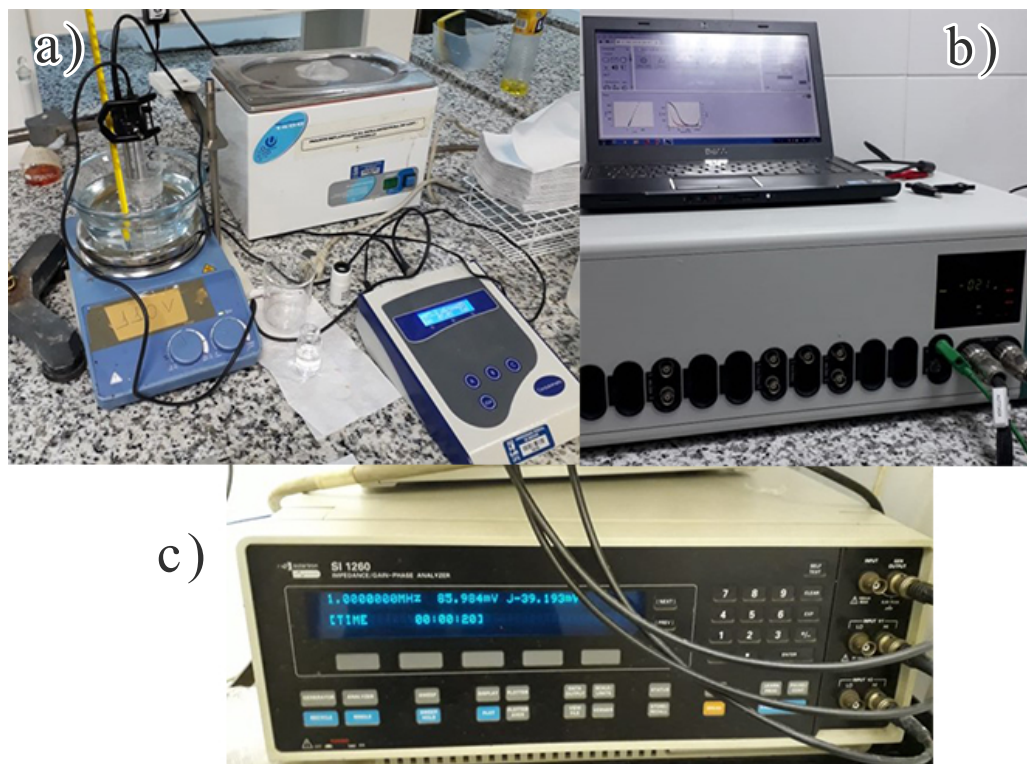


Figura 18 – Equipamentos utilizados nas medições de condutividade e impedância elétrica: a) condutivímetro mCA-150 (MS Tecnopon); b) potenciostato PGSTAT100N (Metrohm Autolab); e c) impedancímetro SI1260 (Solartron Metrology).

Eletrodos com contatos metálicos de cobre e aço inoxidável foram avaliados, como também um eletrodo comercial (MS Tecnopon–K=1). Em seguida, foi mensurada a condutividade e a impedância elétrica com a variação da concentração de íons de Fe^{3+} . Foram realizadas a variação da concentração de Fe^{3+} de forma sintética, através do controle durante a preparação, e através da irradiação da solução Fricke.

Nas medidas de condutividade, após a calibração do equipamento e verificação da constante da célula com uma solução de condutividade padrão de KCl com $146,9 \mu\text{S}/\text{cm}$, o eletrodo foi inserido na solução e, após estabilização, o valor da condutividade é anotado. Nas medidas de impedância, o espectro foi obtido nas frequências entre 100 Hz e 10 MHz, utilizando o eletrodo comercial de platina como um sistema de dois contatos, sendo uma das placas de platina o eletrodo de trabalho e a outra o contra-eletrodo. Durante as medições, a temperatura de 25°C foi utilizada como referência.

4.6 Análise de novos ligantes

Estudos relacionados aos ligantes englobam a maior parte dos recentes avanços nos dosímetros de gel Fricke (JORDAN, 2010). Portanto, novos ligantes foram analisados, com o objetivo de encontrar algum que possua características semelhantes ou superiores ao ligante mais utilizado, AX. Testes preliminares foram realizados em soluções aquosas, analisando as bandas

de AO na presença dos íons de ferro, buscando detectar interações com os íons de Fe^{2+} ou Fe^{3+} que alterariam estas bandas.

Inicialmente, três soluções estoque, num volume final de 250 mL com água bidestilada, foram preparadas: A) 0,34 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4); B) 0,0490 g sulfato ferroso amoniacal ($[\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) + 0,34 mL de ácido sulfúrico; e C) 0,0603 g de sulfato férrico amoniacal ($[\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) + 0,34 mL de ácido sulfúrico. O sulfato férrico amoniacal foi utilizado para obter os íons de (Fe^{3+}). As características dos reagentes utilizados são citadas na Tabela 1. Procurou-se preparar as amostras com concentrações finais semelhantes às concentrações dos reagentes tipicamente utilizadas para os GF: 25 mM de H_2SO_4 e 0,5 mM de FAS.

Para cada ligante, foram preparadas soluções em 10 mL de água bidestilada, obtendo uma concentração de 2,5 mM. Em sequência, três soluções foram preparadas para cada ligante: a solução do ligante foi transferida para três tubos contendo 2 mL das soluções A, B e C, respectivamente. O volume utilizado para cada ligante foi ajustado para evitar a saturação da absorbância no espectrofotômetro. A descrição dos ligantes testados, suas respectivas concentrações finais e fabricantes se encontram na Tabela 2.

Tabela 2 – Ligantes testados, suas concentrações finais, massas molares e fabricantes.

Ligante	Conc. Final (mM)	Massa Molar (g/mol)	Fabricante
Ácido cítrico	0,120	210,14	Quimex
Alaranjado de metila	0,120	327,33	E. Merck
Alaranjado de xilenol	0,165	760,59	Aldrich
Alizarina	0,230	240,21	E. Merck
Azul de eriocromo	0,165	518,80	E. Merck
Azul de metiltimol	0,165	844,75	Neon
Bromocresol púrpura	0,120	540,22	E. Merck
Calcicromo	0,165	980,89	Baker Analyzed
Fucsina	0,800	337,85	Cromato P. Q.
Murexida	0,120	302,20	Vetec
Negro de eriocromo	0,120	461,38	E. Merck
Quercetina	0,230	338,28	Aldrich
Verde de bromocresol	0,120	698,01	Cinética R. S.
Verde de naftol	0,165	878,45	E. Merck
Vermelho Congo	0,040	696,66	Vetec
Vermelho de fenol	0,120	354,38	Carlo Erba
Violeta de metila	0,020	393,96	Pro Químicos

Como pode ser visto na Tabela 2, as concentrações finais para observação do espectro de

absorção variaram entre os ligantes. Alguns possuem alta absorção da luz no espectro visível, necessitando uma menor concentração para que não houvesse saturação da banda de AO e fosse possível a realização da medida.

Os testes em soluções aquosas permitem uma seleção rápida de ligantes que apresentam diferentes bandas de AO. Esta diferença, proveniente de prováveis interações do ligante com íons de Fe^{2+} e/ou Fe^{3+} , é a principal característica da utilização do ligante no GF, pois permite mensurar opticamente a variação da concentração de Fe^{2+} ou Fe^{3+} . Os ligantes que demonstram esta característica foram selecionados e seguem para a produção do gel, mantendo a mesma metodologia de produção citada na Seção 4.2, apenas substituindo o AX pelo respectivo ligante.

4.6.1 Taxa de escurecimento e branqueamento

Três amostras de solução para cada ligante selecionado foram analisadas quatro vezes em intervalos de aproximadamente 30 min para avaliar suas taxas de escurecimento e branqueamento, que são caracterizadas pelo aumento ou redução espontâneos da absorbância com o tempo, respectivamente. Estes testes foram realizados com concentrações de 0,165 mM para o ligante, 25 mM para ácido sulfúrico e 0,5 mM para Fe^{2+} e Fe^{3+} . Depois de misturar e agitar suavemente durante 60 s, cada solução foi analisada utilizando uma sequência de medição automática durante o tempo desejado. Este teste também foi feito com gel de Fricke, 24 h após a preparação. Os géis foram mantidos refrigerados ($\approx 5^\circ\text{C}$) após a preparação e foram removidos da geladeira 1 h antes da análise para atingir a temperatura ambiente ($\approx 25^\circ\text{C}$). Cada medição, de 200 nm a 800 nm, levou aproximadamente 90 s.

4.6.2 Análise via dose sintética

Um teste de dependência de concentração foi realizado preparando soluções com diferentes concentrações de soluções de Fe^{2+} e Fe^{3+} . Na solução de Fricke, a quantidade de Fe^{3+} produzida é proporcional à dose de radiação. Assim, a dose absorvida na solução Fricke pode ser determinada medindo a concentração de íons Fe^{3+} produzidos com a irradiação. Soluções com proporções variáveis de $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ foram feitas simulando o efeito de diferentes doses de radiação, assemelhando-se à uma dose sintética. Durante este teste, a concentração de ligante na solução é mantida constante.

Até o momento, o melhor desempenho relatado para dosímetros GFX foi com as seguintes concentrações de reagentes: 25 mM de ácido sulfúrico, 0,5 mM de sulfato ferroso amoniacal (FAS) e 0,165 mM de AX (d'ERRICO *et al.*, 2017; MARINI *et al.*, 2017). Foram escolhidas as mesmas concentrações destes reagentes básicos. Assim, a concentração inicial de Fe^{2+} foi de 0,5 mM. Mantendo constantes as concentrações do ligante e do ácido sulfúrico, a concentração de Fe^{2+} foi reduzida e a concentração de Fe^{3+} foi aumentada em incrementos de 0,05 mM. Isso foi realizado até a concentração de Fe^{2+} chegar a zero, e a concentração de Fe^{3+} atingir 0,5 mM.

O pico da maior banda de absorção na faixa do visível foi medida e relacionada em função da concentração de íons Fe^{3+} .

4.6.3 Avaliação dose-resposta em Fricke-gel

Para caracterizar ainda mais os ligantes, suas respostas também foram medidas numa matriz de gel de PVA reticulado com GTA. Os géis foram preparados com as concentrações anteriormente mencionadas (Seção 4.6.2) e de acordo com o protocolo seguido na Seção 4.2.

Para avaliar a dose-resposta, as cubetas foram irradiadas na faixa de 0 a 10 Gy com um feixe de raios X de 6 MV de um acelerador linear Primus (Siemens) no centro de radioterapia do Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE). As cubetas foram mantidas sob uma camada de 1,5 cm de água, para atingir equilíbrio eletrônico. Utilizou-se um campo de irradiação quadrado de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e a distância da fonte à superfície da água foi de 100 cm. Uma hora após a irradiação, os espectros de absorção óptica das amostras foram medidos de 380 nm a 800 nm. Todas as irradiações e medidas ópticas foram realizadas em temperatura ambiente ($26 \pm 1^\circ\text{C}$).

4.7 Avaliação da substituição do íon metálico

O íon sensível utilizado para medição da dose no GF é o ferro. Pela teoria de Pearson, os íons de Fe^{2+} são considerados ácidos de Lewis intermediários e os íons de Fe^{3+} ácidos de Lewis duros. Esta caracterização é importante para obter uma previsão da interação dos íons ferro com os ligantes estudados, pois define quais bases preferencialmente se ligam a eles. O alaranjado de xilenol possui em sua estrutura diversos grupos funcionais que se comportam como bases duras e, por este motivo, forma ligações mais fortes com os íons de Fe^{3+} , tendo o comportamento desejado de variação da banda de AO.

Com o intuito de realizar novas pesquisas utilizando ligantes com diferentes bases de Lewis, testou-se a substituição do íon sensível de ferro, Fe^{2+} , para cobre, Cu^+ , que, sob irradiação, se torna Cu^{2+} . O cobre foi escolhido porque no seu estado de oxidação 1+ é classificado como ácido mole e no estado de oxidação 2+ é classificado como ácido intermediário. Esta nova classificação de ácidos mole e intermediário, permite testar uma nova gama de ligantes, avaliar suas características e a possibilidade da consolidação de um novo dosímetro gel.

Para o íon sensível cobre, os ligantes alaranjado de metila, calcicromo, vermelho Congo e violeta de metila foram testados. As novas composições foram avaliadas em soluções aquosas. O método de produção utilizado foi o mesmo citado na seção 2.4, substituindo o sulfato ferroso/-férico amoniacal pelo óxido de cobre (Cu^+) com 87,5% de grau de pureza e o nitrato de cobre (Cu^{2+}) com 99% de grau de pureza, ambos fabricados pela Vetec para análise (P.A.).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Sensibilidade do gel Fricke

Após a síntese, o GFX foi irradiado e seu espectro de AO foi avaliado, afim de analisar a sua sensibilidade. É possível notar, à medida que o gel é irradiado, a redução da banda característica do AX em 433 nm e o aumento da banda característica do complexo formado entre o AX e os íons de Fe^{3+} em 585 nm. Este comportamento é relatado na literatura (JORDAN, 2010), o que demonstra a bem-sucedida síntese do GFX. Inicialmente, o gel foi irradiado, com intervalos de pequenas doses, entre 0 e 20,75 Gy, como pode ser visto na Figura 19.

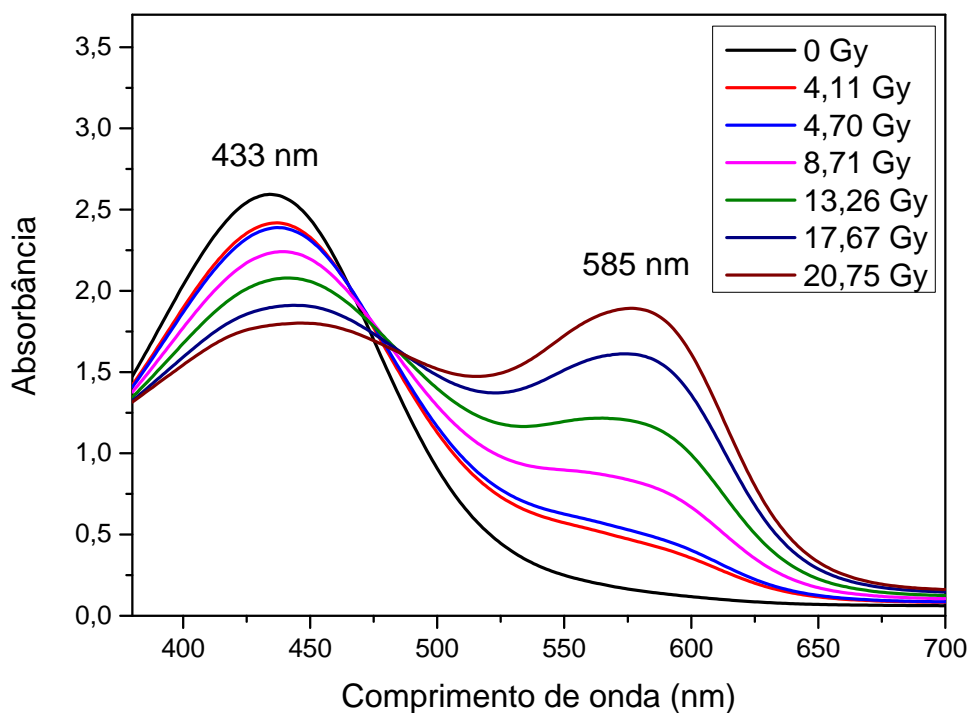


Figura 19 – Variação de absorvância do GFX após irradiação até 20,75 Gy.

A partir desta variação, é possível obter a sua curva de dose-resposta. Esta foi feita

coletando os valores de absorvância em 585 nm referentes à dose absorvida, que pode ser vista na Figura 20.

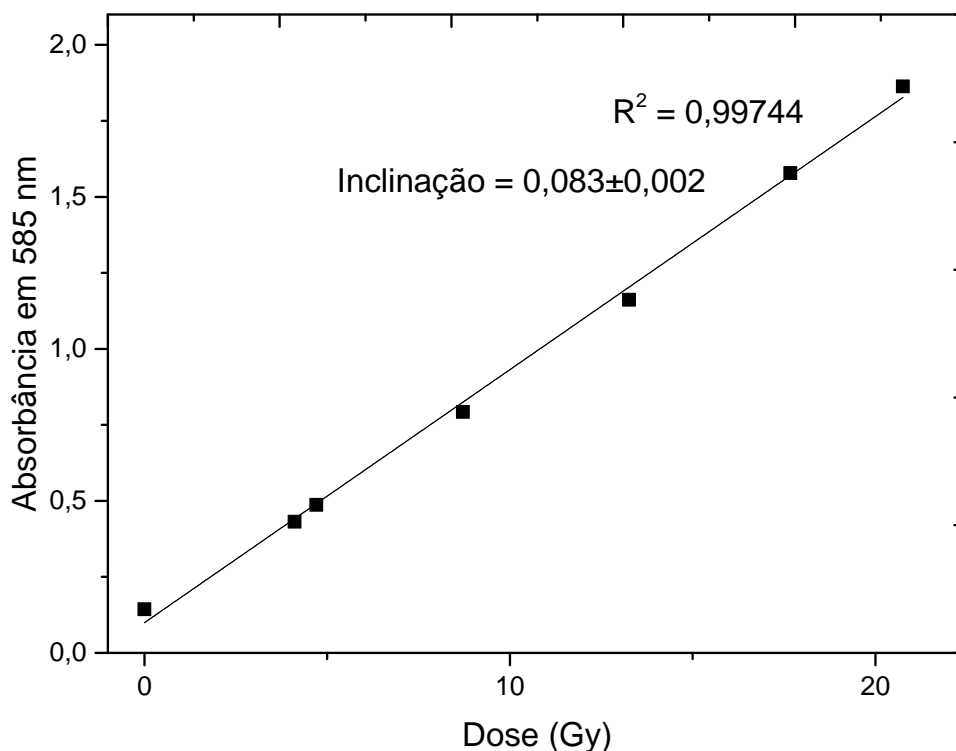


Figura 20 – Curva de dose-resposta para o GFX até 20,75 Gy.

Após observar o comportamento linear da dose-resposta do GFX até 20,75 Gy, o gel foi novamente irradiado com intervalos maiores entre as doses até 156 Gy, ver Figura 21. A partir desta análise, utilizando as informações em 585 nm, foi possível obter um novo gráfico de dose-resposta, mostrado na Figura 22.

Observando a Figura 22, é possível notar a existência de uma grande faixa de linearidade até aproximadamente 35 Gy. Após a faixa linear, é possível notar uma faixa de saturação, na qual existe a redução da variação da AO com o aumento da dose. Isto ocorre devido à provável baixa concentração dos íons de Fe^{2+} após certa dose, pois a maior parte foi oxidada para Fe^{3+} . A partir deste gráfico, pela inclinação da faixa linear, é possível obter o valor da sensibilidade (Gy^{-1}) do dosímetro. Este dosímetro resultou em uma otimizada sensibilidade de $0,083 \pm 0,002 \text{ Gy}^{-1}$. Uma comparação do gel produzido (11,3% PVA-GTA) com diferentes matrizes de gel na literatura (RAE *et al.*, 1996; KRON *et al.*, 1997; CHU *et al.*, 2000; DAVIES; BALDOCK, 2008; MARINI *et al.*, 2017) pode ser vista na Tabela 3.

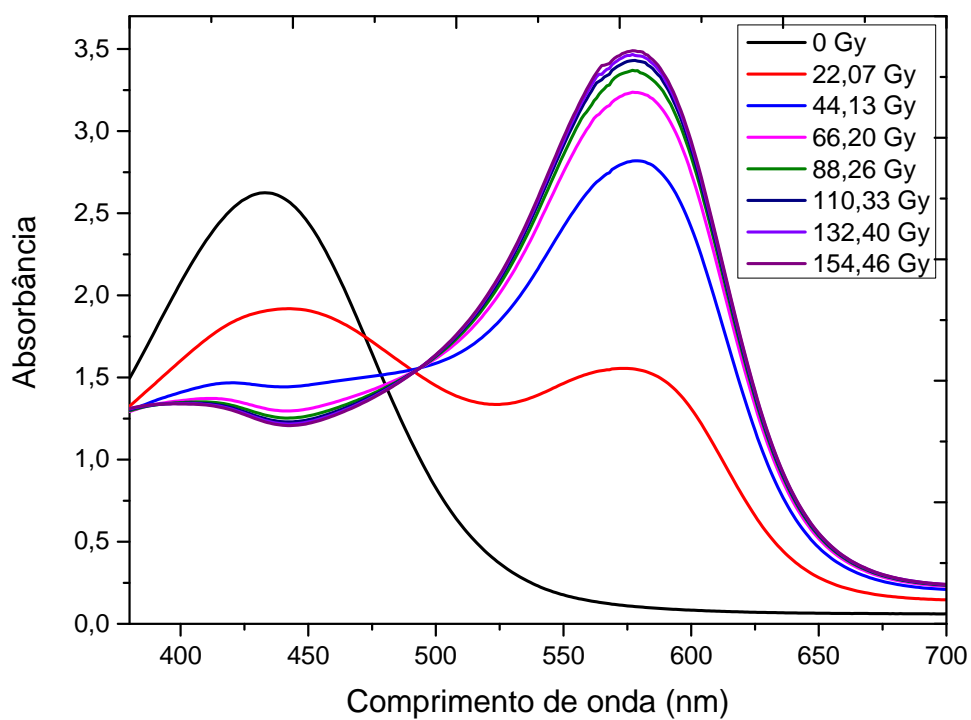


Figura 21 – Variação da absorvância do GFX após irradiação até 154,46 Gy.

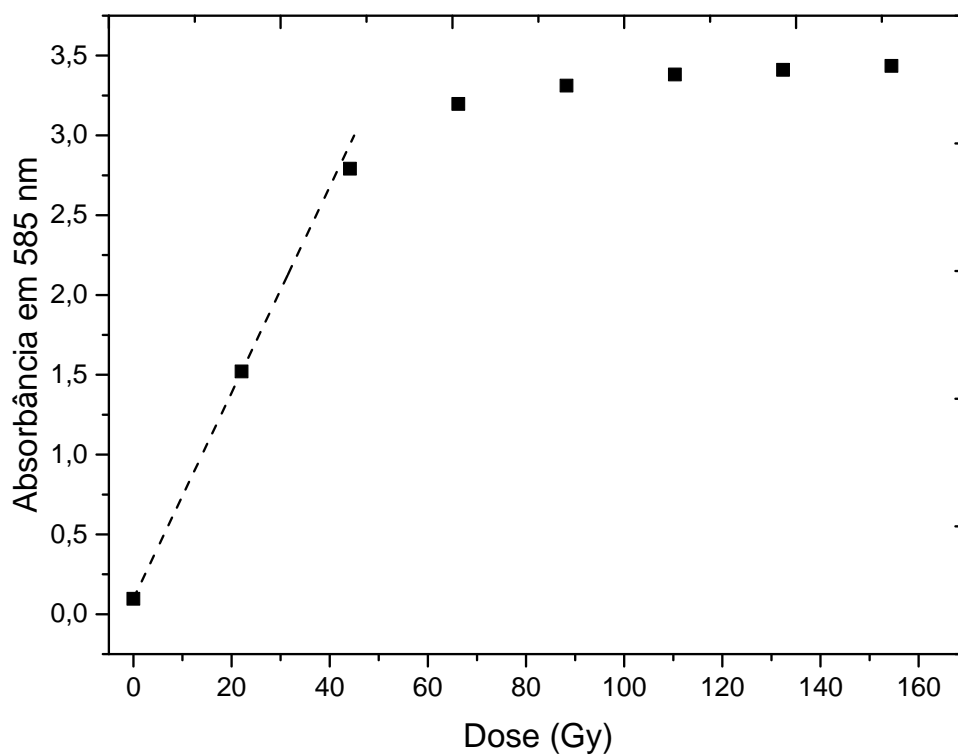


Figura 22 – Curva de dose-resposta para o GFX até 154,46 Gy.

Tabela 3 – Comparação de sensibilidade entre as semelhantes matrizes de gel encontradas na literatura.

Matriz de Gel	Sensibilidade (Gy^{-1})
11,3% PVA-GTA (trabalho descrito aqui)	$0,083 \pm 0,002$
9,1% PVA-GTA-A (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,073 \pm 0,001$
9,1% PVA-GTA-B (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,073 \pm 0,001$
20% PVA hidrogel (CHU <i>et al.</i> , 2000)	0,046
20% PVA funcionalizado (SMITH <i>et al.</i> , 2015)	0,014
Gelatina (RAE <i>et al.</i> , 1996; KRON <i>et al.</i> , 1997) (CHU <i>et al.</i> , 2000; DAVIES; BALDOCK, 2008)	$0,065 - 0,075$
Gelatina (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,075 \pm 0,001$

5.2 Estabilidade pré-irradiação do gel Fricke

A estabilidade pré-irradiação está diretamente relacionada ao fenômeno de oxidação espontânea dos íons de Fe^{2+} para Fe^{3+} . Os resultados obtidos no teste de estabilidade pré-irradiação podem ser vistos na Figura 23, que exibe a variação da absorbância durante os sete dias após a produção do gel e as variações nas condições de temperatura e exposição à luz.

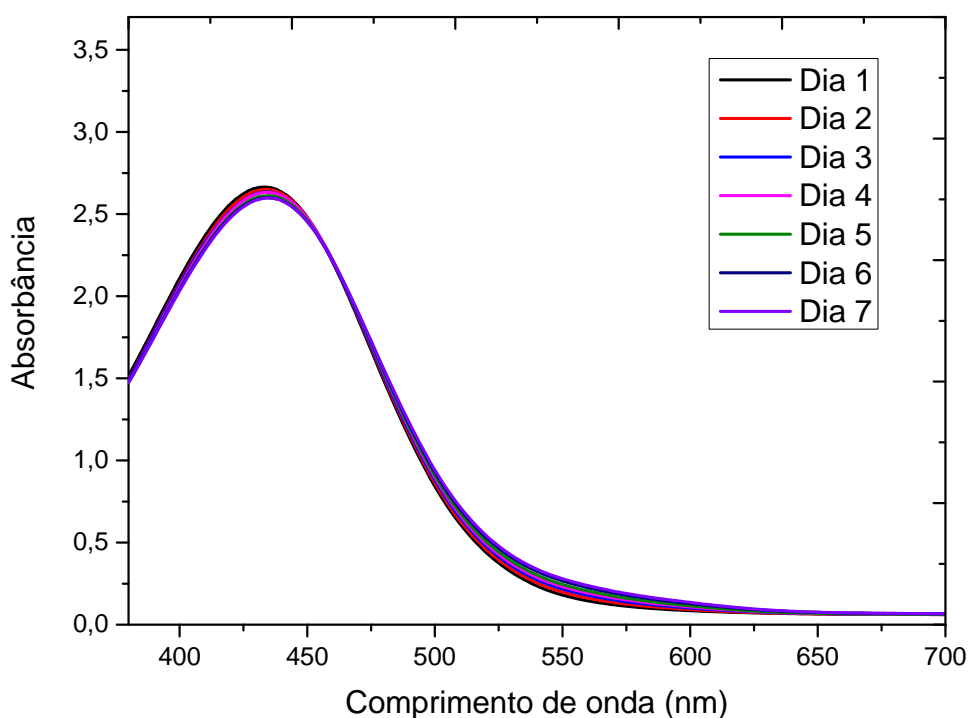


Figura 23 – Variação da absorbância do GFX durante período de análise, estabilidade pré-irradiação.

A variação da absorbância observada na Figura 23 descreve um comportamento bastante estável do gel. Ao decorrer dos sete dias, com diversas variações de temperatura e exposição a luz ao acompanhar o trajeto entre os laboratórios, o gel mostrou uma variação de apenas 0,064 de absorbância em 585 nm, o comprimento de onda que mensura a concentração de íons de Fe^{3+}

e é utilizada para a avaliação da oxidação espontânea do gel.

5.3 Estabilidade pós-irradiação do gel Fricke

A estabilidade pós-irradiação do gel está diretamente relacionada à difusão dos íons de Fe^{3+} na matriz de gel do dosímetro após a sua irradiação. Algumas imagens foram descartadas, por conterem grande variação da condição de luminosidade. Apenas as imagens 1, 3, 5, 6, 7 e 10 foram consideradas. Comparando as curvas obtidas através do MATLAB e fazendo o ajuste da função quadrática inversa demonstrada por Kron *et al.* (1997), foi possível obter os valores dos coeficientes n da função, que descrevem o parâmetro de ajuste da inclinação da curva. A Figura 24 exibe todas as 15 imagens obtidas, ordenadas da esquerda para direita, e a Tabela 4 possui os valores dos coeficientes n de cada imagem e o tempo após a irradiação.

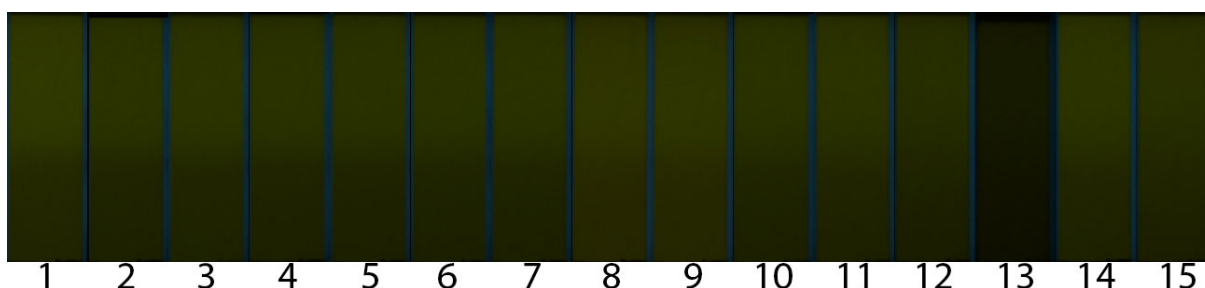


Figura 24 – Imagens das cubetas retiradas após a irradiação parcial, ordenadas da esquerda para direita.

Tabela 4 – Tempo após a irradiação e o coeficiente n respectivo de cada imagem.

#Imagem	Tempo após irradiação (h)	n
1	0,00	4,48
3	1,93	6,17
5	2,73	7,17
6	3,78	8,07
7	5,17	9,01
10	6,87	10,08

Um gráfico entre o tempo e o coeficiente n foi plotado e o coeficiente de difusão D é obtido através da inclinação da reta a ($D = a \cdot 0,212$), como pode ser visto na Figura 25.

O coeficiente de difusão obtido para o GFX sintetizado foi de $0,17 \pm 0,01 \text{ mm}^2/\text{h}$. A Tabela 5 exibe a comparação de valores dos coeficientes de difusão e sensibilidade entre o gel produzido (11,3% PVA-GTA) e semelhantes matrizes de gel relatadas na literatura (CHU *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2015; MARINI *et al.*, 2017).

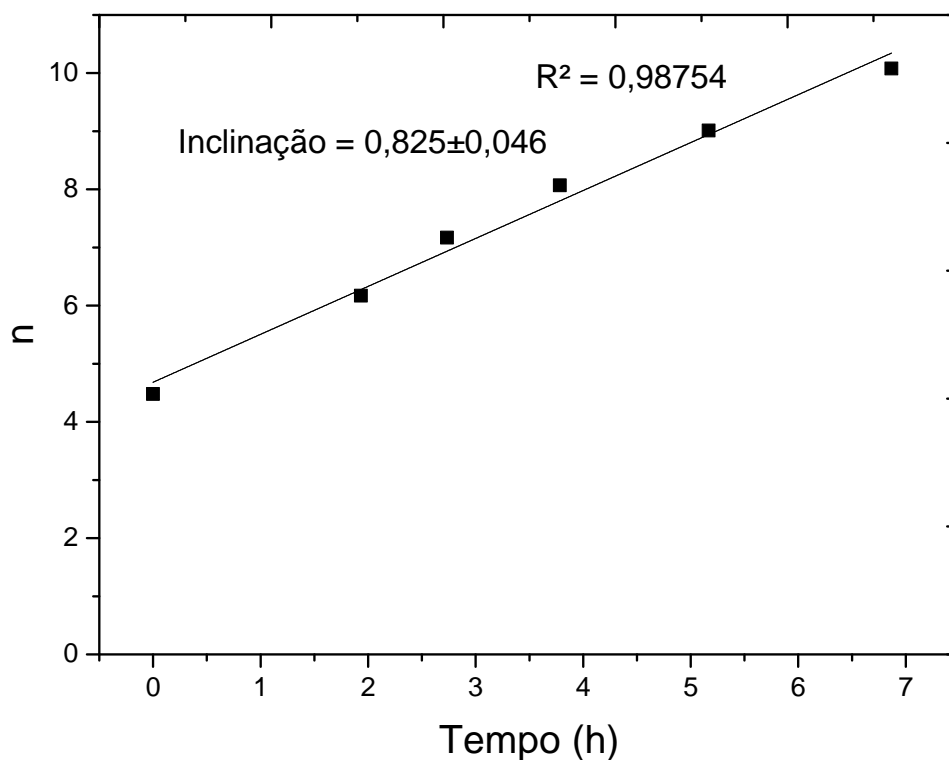


Figura 25 – Gráfico da variação do coeficiente n com o tempo.

Tabela 5 – Comparação de coeficientes de difusão e sensibilidade entre o gel produzido e semelhantes matrizes de gel encontradas na literatura.

Matriz de Gel	Coef. de difusão (mm^2/h)	Sensibilidade (Gy^{-1})
11,3% PVA-GTA (trabalho descrito aqui)	$0,17 \pm 0,01$	$0,083 \pm 0,002$
9,1% PVA-GTA-A (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,25 \pm 0,005$	$0,073 \pm 0,001$
9,1% PVA-GTA-B (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,17 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,001$
20% PVA hidrogel (CHU <i>et al.</i> , 2000)	$0,140 \pm 0,002$	0,046
20% PVA funcionalizado (SMITH <i>et al.</i> , 2015)	$0,130 \pm 0,004$	0,014
Gelatina (RAE <i>et al.</i> , 1996; KRON <i>et al.</i> , 1997) (CHU <i>et al.</i> , 2000; DAVIES; BALDOCK, 2008)	0,3 – 2,2	0,065 – 0,075
Gelatina (MARINI <i>et al.</i> , 2017)	$0,56 \pm 0,03$	$0,075 \pm 0,001$

Até onde se tem conhecimento, o dosímetro GFX com a matriz de 11,3% PVA-GTA, desenvolvido neste trabalho, demonstrou características superiores aos GF encontrados na literatura. Seu coeficiente de difusão de $0,17 \pm 0,01 \text{ mm}^2/\text{h}$ se assemelha ao GF produzido por Marini *et al.* (2017). Esta semelhança pode ser justificada pela proximidade da concentração da matriz de gel PVA-GTA utilizada. Já a sensibilidade, $0,083 \pm 0,002 \text{ Gy}^{-1}$, supera os demais dosímetros. Isto, provavelmente, deve-se ao método de síntese do gel utilizado, que expõe menos o dosímetro ao oxigênio e à pressões altas.

5.4 Análise eletroquímica

Foram avaliados os materiais dos eletrodos que poderiam ser utilizados na realização das medidas eletroquímicas da solução Fricke. Os eletrodos de cobre e aço inoxidável, ao serem inseridos na solução Fricke, estavam oxidando os íons de Fe^{2+} . A variação da concentração de Fe^{3+} , sem a irradiação, é extremamente prejudicial para reprodutibilidade das medidas e, por este motivo, estes materiais foram desconsiderados. O eletrodo comercial, feito com placas de platina e constante de célula $K=1$, foi escolhido para a realização destas medidas. De forma comparativa, foram realizados testes utilizando as variações de forma sintética (concentração-resposta) e, posteriormente, irradiando as amostras (dose-resposta).

Os testes de condutividade, realizados no condutivímetro mCA-150, demonstraram um acréscimo da condutividade com o aumento sintético (sem irradiação) da concentração de Fe^{3+} , exibido na Figura 26. Este comportamento era esperado, pois espera-se que os íons grandes se movam mais lentamente que os pequenos íons sob a influência do mesmo campo elétrico (WRIGHT, 2007). Os íons de Fe^{2+} , ao perderem um elétron, diminuem seu radio iônico e possuem maior mobilidade, gerando uma maior condutividade elétrica.

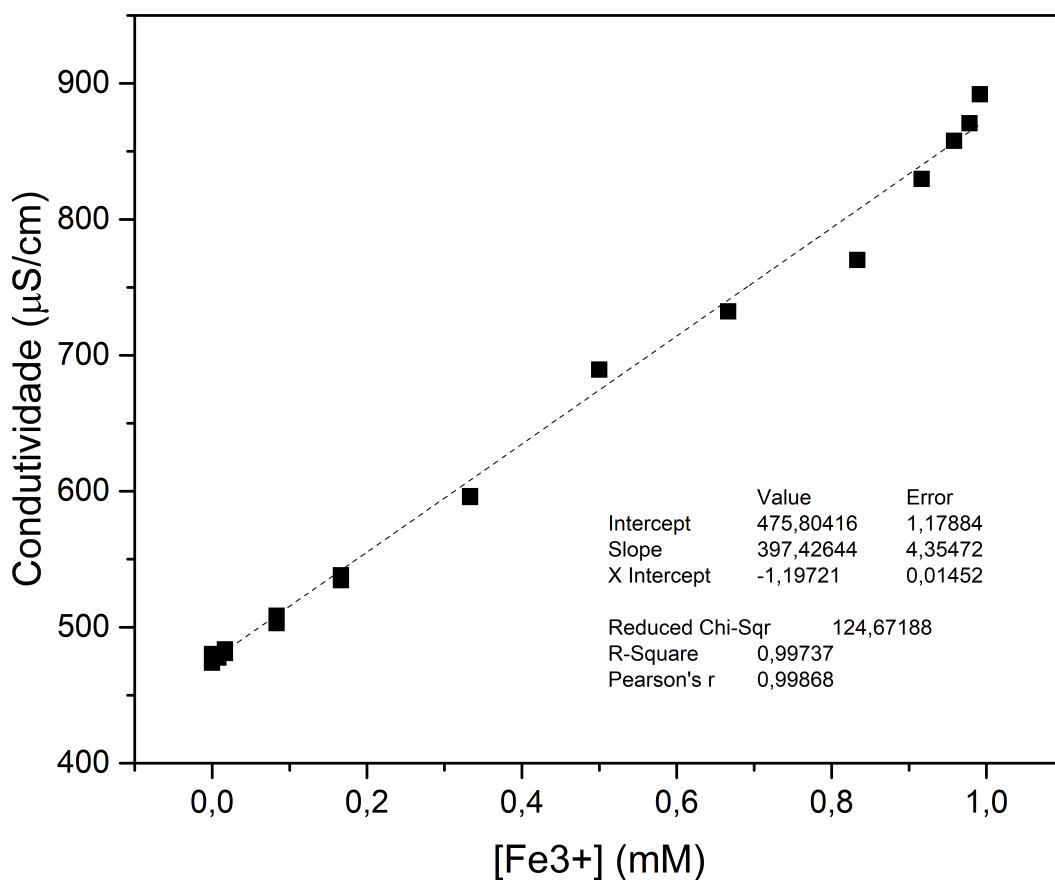


Figura 26 – Curva de concentração-resposta da variação de condutividade com a concentração de Fe^{3+} na solução Fricke.

A espectroscopia de impedância demonstrou uma resposta proporcional à variação sintética da concentração de Fe^{3+} . Foram feitas três medidas para cada concentração, exibidas na Figura 27). Observa-se o decréscimo da impedância real com o aumento da concentração que, significando o aumento da condutividade, está em concordância com o resultado anterior obtido através do condutivímetro.

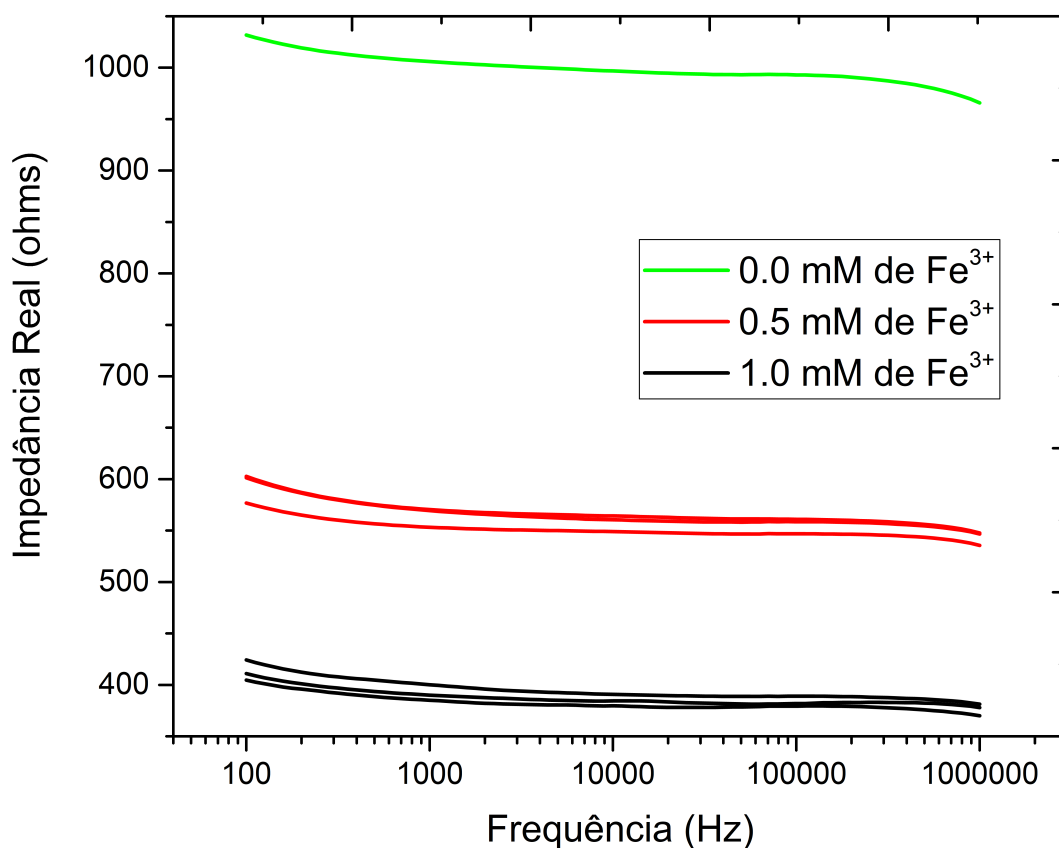


Figura 27 – Espectro de impedância da solução Fricke em três concentrações diferentes de Fe^{3+} de 100 Hz a 10 MHz. Para cada concentração, foram obtidas três medidas.

Os valores da impedância real obtidos do espectro de impedância foram utilizados, conhecendo a constante da célula $K=1$, para obter a variação da condutividade com a frequência para as diferentes concentrações de Fe^{3+} . A frequência de 1000 Hz e a média das três medidas de cada concentração foram utilizadas para obter a curva de concentração-resposta, exibida na Figura 28.

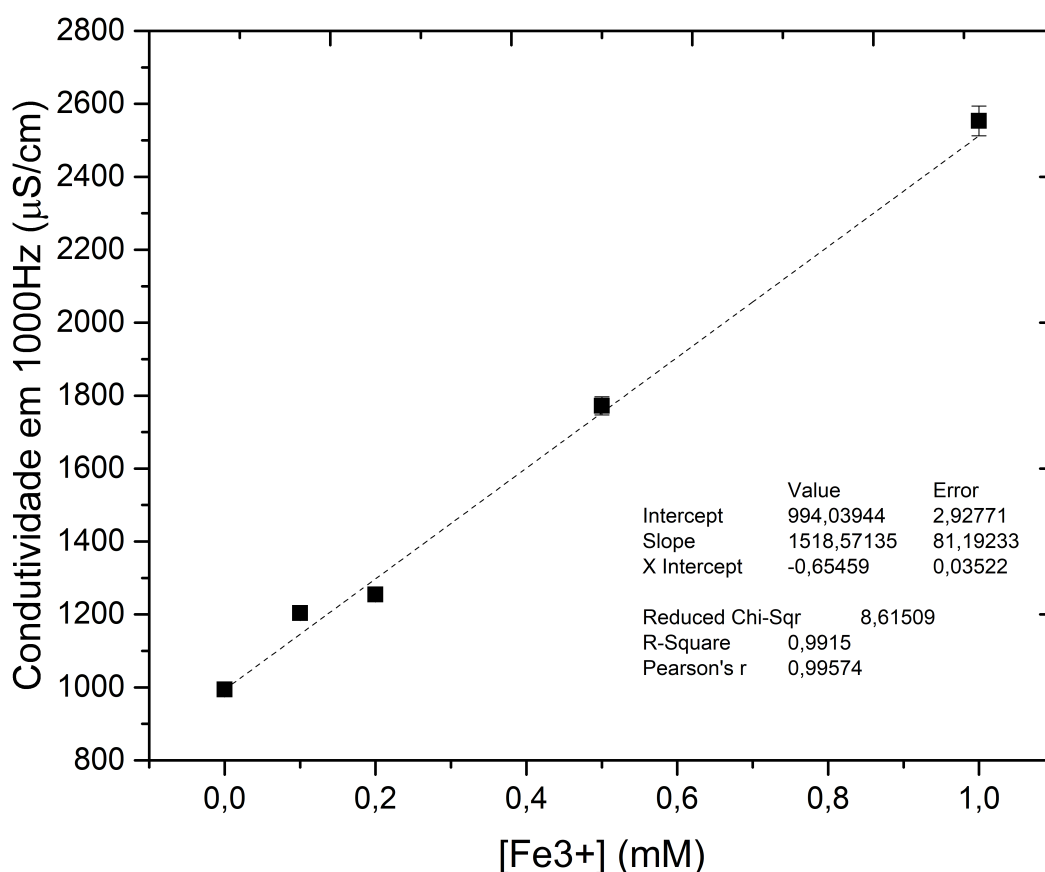


Figura 28 – Variação da condutividade em 1000 Hz da solução Fricke em três concentrações diferentes de Fe^{3+} . Barras de erro referentes ao desvio padrão na repetição das medidas.

Após notar a proporcionalidade entre a condutividade da solução Fricke e a concentração dos íons férricos, novas soluções foram analisadas em resposta à doses absorvidas de 0 a 15 Gy. Foram feitas duas análises para obter a dose-resposta: a medição direta no condutivímetro e a espectroscopia de impedância. A Figura 29 ilustra a curva de dose-resposta da solução Fricke mensurada pelo condutivímetro.

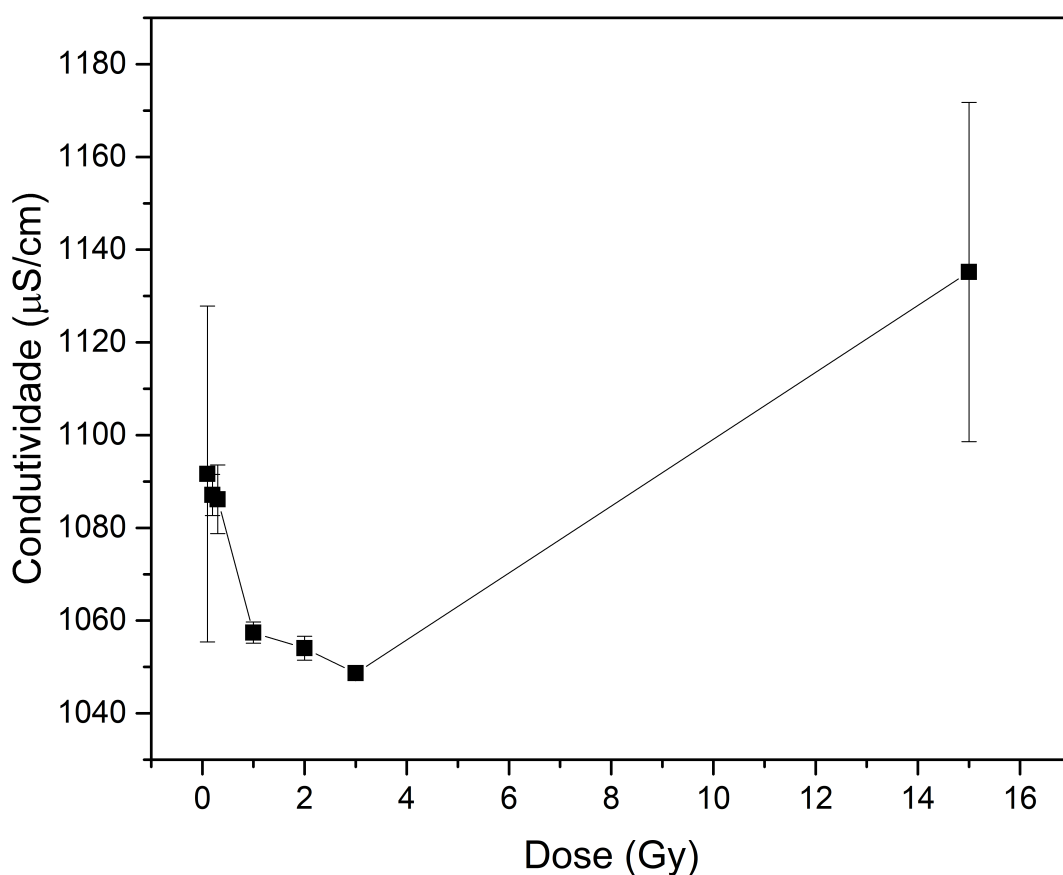


Figura 29 – Curva de dose-resposta da solução Fricke com a variação de condutividade em doses de 0 a 15 Gy. Barras de erro referentes ao desvio padrão na repetição das medidas.

Ilustrada na Figura 30, a curva de dose-resposta também foi obtida através da análise do espectro de impedância da soluções Fricke irradiadas. Obtendo, de forma semelhante à análise de dose sintética, os valores da condutividade em determinada frequência pelos valores da impedância real.

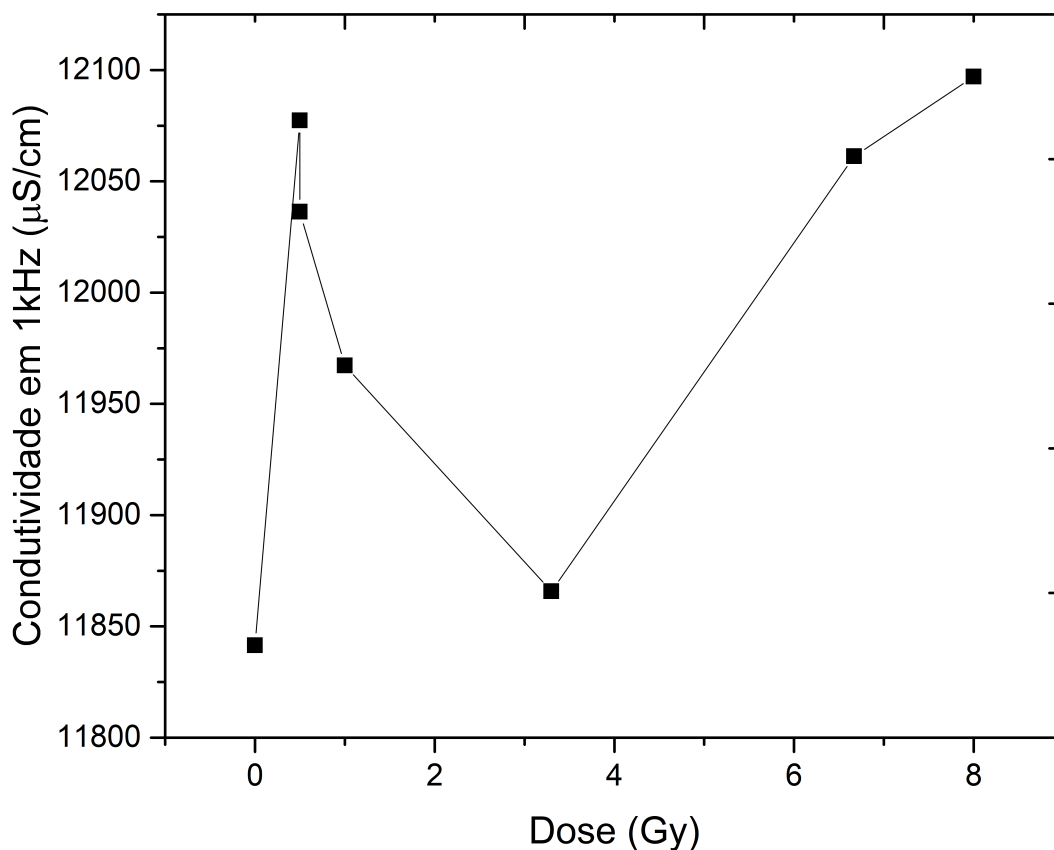


Figura 30 – Curva de dose-resposta da solução Fricke com a variação de condutividade em 1000 Hz em doses de 0 a 8 Gy.

No intervalo de doses analisado, os resultados das curvas de dose-resposta não concordam com a proporcionalidade obtida com a variação sintética da concentração de Fe^{3+} . Não foi possível obter uma dependência proporcional com a dose em nenhuma das frequências do espectro de impedância. Os testes foram repetidos diversas vezes, contudo, a razão pela qual a resposta entre as análises de concentração-resposta e dose-resposta sempre ocorre de forma tão distinta não foi descoberta. Possivelmente, os equipamentos utilizados não são capazes de distinguir de forma precisa pequenas variações da concentração de Fe^{3+} a medida que a solução Fricke é irradiada e que a variação de condutividade detectada nas soluções preparadas com diferentes concentrações de Fe^{3+} é proveniente dos próprios íons e impurezas diferentes existentes nos sais de sulfato ferroso/férrico amoniacal.

5.5 Análise de novos ligantes

Os ligantes contribuem com grande parte das características do dosímetro gel. A sensibilidade depende da diferença do comprimento de onda e absorbância das bandas de AO características para Fe^{2+} e Fe^{3+} , quando complexados ou não com os ligantes. A estabilidade pós-irradiação depende de quão fortemente ligado aos íons de Fe^{3+} o ligante se encontra, reduzindo a sua capacidade de difusão na matriz de gel. A estabilidade pré-irradiação depende da oxidação espontânea dos íons de Fe^{2+} , que pode ser reduzida ao formar ligações que dificultem as reações de oxidação estes íons sem um estímulo externo. Nesta análise, avaliou-se diversos ligantes afim de posteriormente investigar uma melhoria nestas características.

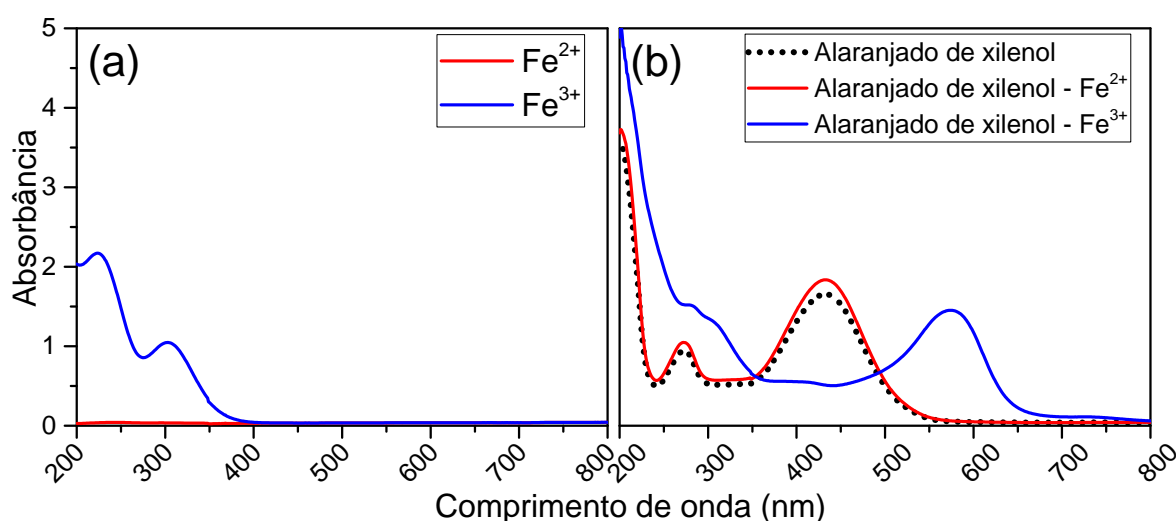


Figura 31 – Espectros de AO para os íons de ferro (a) e para o alaranjado de xilenol (b).

Para servir de referência, os espectros de cinco soluções foram obtidos: duas são soluções de íons de Fe^{2+} e Fe^{3+} (Figura 31a) e as outras três são do alaranjado de xilenol com e sem a presença dos íons de ferro (Figura 31b), todas em meio ácido, em concentração similar ao GF. O padrão de variação de AO exibido na Figura 31b, que é semelhante ao GF, no qual a banda em 433 nm é reduzida e em 585 nm aumenta, à medida que o gel é irradiado e a concentração de Fe^{3+} aumenta.

Como demonstrado na Tabela 2, as soluções dos ligantes foram preparadas com suas concentrações finais diferentes, para evitar a saturação do espectrofotômetro. Estas pequenas variações de concentração afetam a intensidade da absorção, que está ligada aos tipos de transições eletrônicas e suas probabilidades. Contudo, o comprimento de onda das bandas que os ligantes absorvem, que são o foco desta análise, não é alterado (BURGESS, 2007).

Com o intuito de facilitar a percepção de variações de AO referentes aos íons de ferro, foram feitos gráficos dos espectros de AO para todos os ligantes em soluções aquosas. A Figura 32 exhibe os espectros obtidos para cada ligante, sem íons de ferro, com Fe^{2+} e com Fe^{3+} .

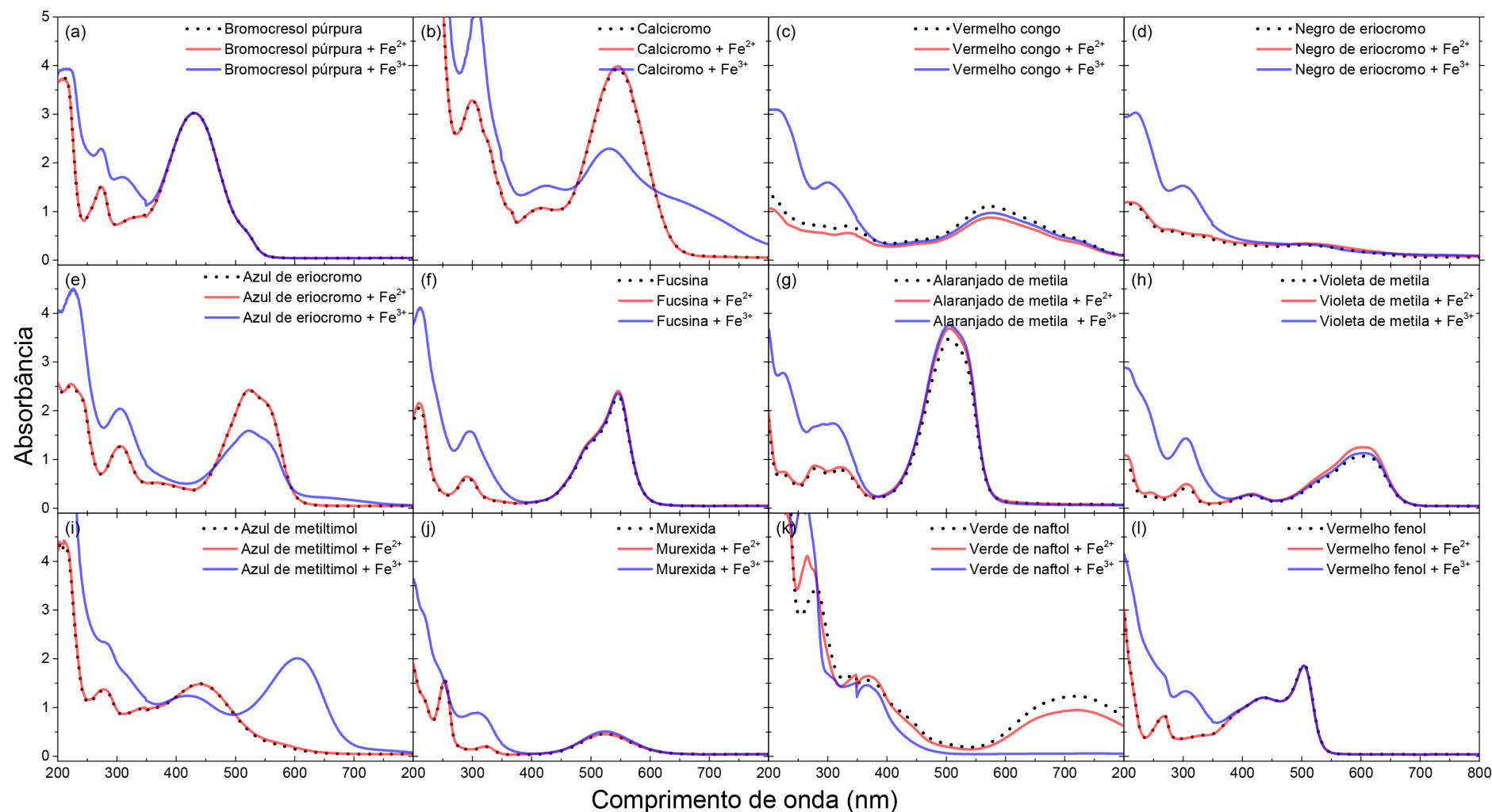


Figura 32 – Espectros de AO de (a) bromocresol púrpura, (b) calcicromo, (c) vermelho Congo, (d) azul de eriocromo, (e) negro de eriocromo, (f) fucsina, (g) laranja de metila, (h) violeta de metila, (i) azul de metiltimol, (j) murexida, (k) verde de naftol, (l) vermelho de fenol. As linhas pontilhada, vermelha e azul representam as soluções aquosas de ligantes sem íons de ferro, com íons Fe^{2+} e com íons Fe^{3+} , respectivamente.

Avaliando os espectros da Figura 32, é possível notar que os ligantes azul de eriocromo (AE), azul de metiltimol (AM), calcicromo (CC) e verde de naftol (VN) mostraram uma diferenciação significativa entre suas bandas de AO na região visível de acordo com a valência do ferro (Figuras 32b, 32e, 32i e 32k). Esses ligantes, na presença ou não de Fe^{2+} , possuem bandas de AO na região visível, com um pico em 524 nm para AE, 440 nm para AM, 532 nm para CC e 722 nm para VN. Na presença de Fe^{3+} , os ligantes CC, AE e VN apresentaram uma diminuição significativa na absorbância nesses comprimentos de onda, enquanto o AM apresentou uma nova banda com pico de 605 nm. Isso pode indicar uma complexação dos ligantes com Fe^{3+} , sugerindo que CC, AE, AM e VN podem ser usados como marcadores de bandas de AO em um dosímetro, assim como o AX. A alizarina, o bromocresol verde, o azul de bromotimol, o ácido cítrico, o negro de eriocromo e a quercetina não apresentaram bandas relevantes na faixa visível, portanto suas curvas não são mostradas na Figura 32.

5.5.1 Taxa de escurecimento e branqueamento

Os ligantes AX, AE, AM, CC E VN também foram testados para a mudança da AO durante as primeiras horas após a preparação da solução. A Tabela 6 mostra os resultados para cada ligante com e sem íons de ferro. Todas as soluções foram preparadas com 0,165 mM de ligante, 25 mM de ácido sulfúrico e 0,5 mM de Fe^{2+} ou Fe^{3+} . A primeira medição de cada ligante, realizada aproximadamente 60 s após a mistura, não foi contabilizada para a taxa média por hora, devido a maiores mudanças na absorbância nos minutos iniciais após a preparação.

Tabela 6 – Taxa de escurecimento/branqueamento espontâneo (variação de absorvância por hora) de soluções de ligantes e géis. Trinta minutos depois da preparação das soluções e vinte e quatro horas depois da preparação dos géis. Símbolos negativos indicam o branqueamento.

	AX (585 nm)	AE (524 nm)	AM (605 nm)	CC (532 nm)	VN (722 nm)
Ligante	0,0287	-0,0264	0,0015	-0,0417	-0,1295
Ligante + Fe^{2+}	0,0417	-0,0159	0,0345	-0,0168	-0,1865
Ligante + Fe^{3+}	-0,0021	-0,0645	-0,0302	-0,0185	0,0304
Gel Fricke	0,0050	-0,0068	0,0045	-0,0001	-0,0493

A Tabela 6 mostra que o VN tem a maior taxa de escurecimento/branqueamento espontâneo geral. Horst e Arnd (2003) relataram a instabilidade do ligante VG em meio ácido. Se um ligante não é estável em meios ácidos, pode não ser adequado para a dosimetria utilizando a solução Fricke, mesmo quando este apresenta diferentes AO para os diferentes estados de oxidação dos íons de ferro. AX, AE, AM e CC apresentaram taxas de escurecimento/branqueamento significativamente menores que o VN, apenas AE + Fe^{3+} foi próximo ao VN. CC + Fe^{2+} , AE + Fe^{2+} e AM + Fe^{2+} apresentaram menores taxas de escurecimento espontâneo/branqueamento, sugerindo estabilidade pré-irradiação maior que o AX. A análise dos géis Fricke também mostra taxas mais baixas para os ligantes AE e CC em comparação com AX.

5.5.2 Análise via dose sintética

Com base nos resultados mostrados na Figura 32, optou-se por analisar a taxa de escurecimento/branqueamento com e sem íons de ferro para os ligantes AE, AM, CC e VN, bem como a variação das bandas de AO quando as concentrações de íons de ferro são alteradas. Os espectros de AO e curvas de concentração-resposta são mostrados na Figura 33, comparados aos dados obtidos para o AO.

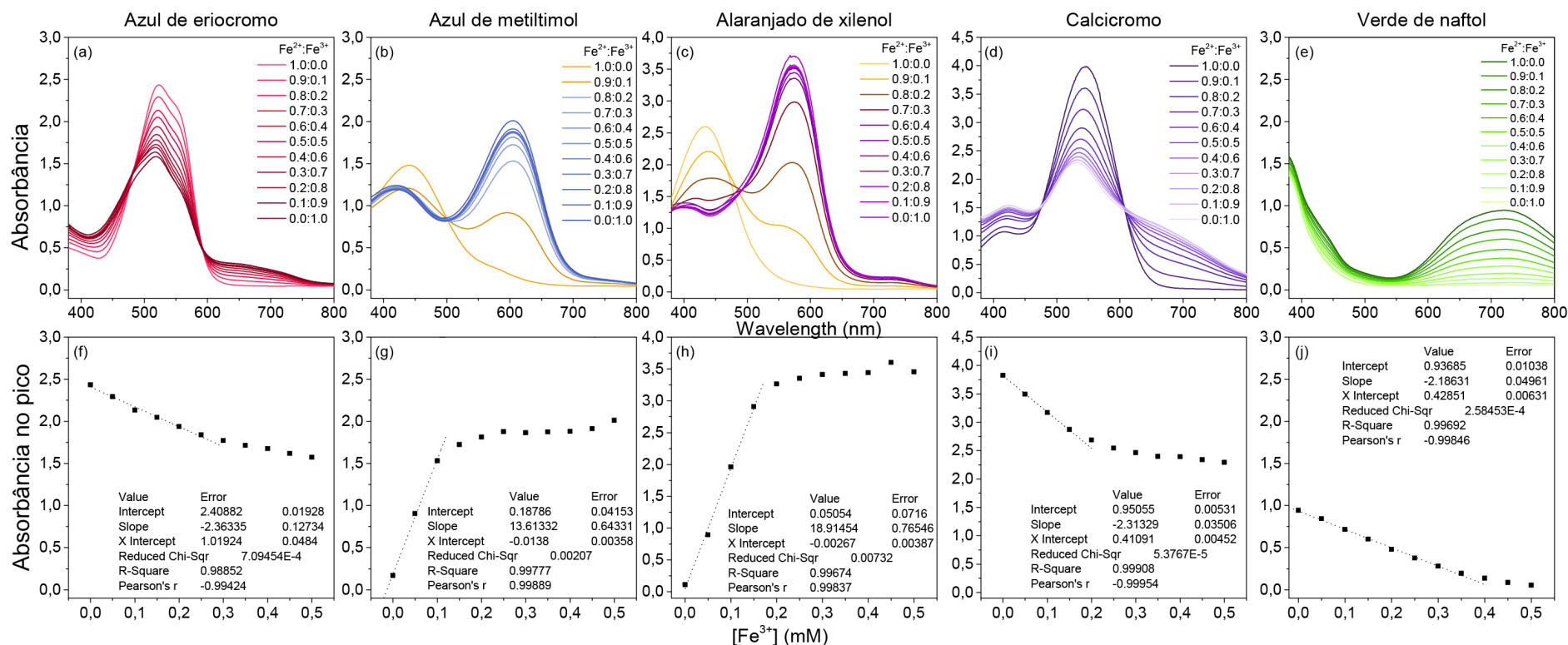


Figura 33 – Espectros de AO de soluções ligantes com concentrações variáveis de Fe^{2+} e Fe^{3+} e curvas concentração-resposta: AE (a) e (f), AM (b) e (g), AX (c) e (h) e CC (d) e (i) e AX (e) e (j); os picos de absorção selecionados para os ligantes são a 524 nm (AE), 605 nm (AM), 585 nm (AX), 532 nm (CC) e 722 nm (VN)

As Figuras 33c e 33h mostram o comportamento da absorção óptica do AX quando a concentração de Fe^{3+} muda. A curva concentração-resposta em 585 nm mostra uma tendência linear de 0 a $\approx 0,15$ mM. Esse comportamento era esperado, uma vez que a concentração do ligante é de 0,165 mM e os complexos de AX com íons Fe^{3+} são principalmente em uma proporção próxima a 1:1, conforme relatado por Liosi *et al.* (2017).

AE, CC e VN mostraram todos uma diminuição na absorvância (branqueamento) com o aumento da concentração de Fe^{3+} . As Figuras 33d e 33i mostram o comportamento do CC, que apresenta menor variação de AO por variação na concentração de Fe^{3+} em relação ao XO. Porém, com uma faixa de linearidade semelhante, indicando um comportamento de coordenação similar. As Figuras 33a e 33f mostram que o AE se comporta de maneira semelhante ao CC: uma diminuição na absorvância pode ser notada com o aumento da concentração de Fe^{3+} . As Figuras 33e e 33j mostram o comportamento do VN, que tem uma resposta linear de 0 a $\approx 0,3$ mM de Fe^{3+} , mas uma sensibilidade ainda menor em comparação com AE e CC.

Os coeficientes de extinção molar (ϵ) dos complexos podem ser obtidos pelo módulo da inclinação da região linear dos gráficos de concentração-resposta da Figura 33. Para AE, AM, AX, CC e VN, ϵ é $2.363 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $13.613 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $18.914 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $2.313 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ e $2.186 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectivamente.

Por fim, o AM mostra um comportamento similar ao AX, ou seja, o aparecimento de uma nova banda quando um ligante é complexado com Fe^{3+} e um aumento na absorvância com o aumento da concentração de Fe^{3+} . Os comprimentos de onda das bandas de absorção das soluções AM-Fe^{2+} e AM-Fe^{3+} podem ser facilmente distinguidas na região visível. Este é também o caso do AX e é uma das principais razões pelas quais o AX é o ligante mais usado no GF.

O comportamento análogo do AM sugere seu potencial como ligante adequado aos dosímetros Fricke. Uma vantagem potencial do AM, comparado ao AX, é que seu comprimento de onda de absorvância máxima é de 605 nm, enquanto o comprimento de onda de absorvância máxima em AX é 585 nm. Um comprimento de onda maior na absorvância máxima leva a uma menor atenuação da luz e a possibilidade de escanear amostras maiores com a tomografia computadorizada óptica (TCO). De fato, a estimativa do coeficiente de extinção molar do complexo AX-Fe^{3+} em 585 nm é de $18.914 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Por outro lado, o coeficiente de extinção do complexo AM-Fe^{3+} em 605 nm resulta próximo a $13.613 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

5.5.3 Avaliação dose-resposta em Fricke-gel

A Figura 34 mostra as curvas dose-resposta de 0 a 10 Gy para os ligantes previamente selecionados. As curvas foram obtidas utilizando o valor de pico das bandas de absorvância (553 nm para CC, 534 nm para AE, 609 nm para AM, 715 nm para VN e 585 nm para AX). Como esperado da análise das soluções, uma variação de AO foi observada com o crescimento das concentrações de Fe^{3+} . As sensibilidades de CC, AE e VN foram significativamente menores em

comparação com AX. Por outro lado, o GF-AM apresentou propriedades bastante semelhantes ao GFX no intervalo de doses investigado. A sensibilidade é quase a mesma, mas o GF-AM apresenta uma absorbância de fundo (dose zero) inferior.

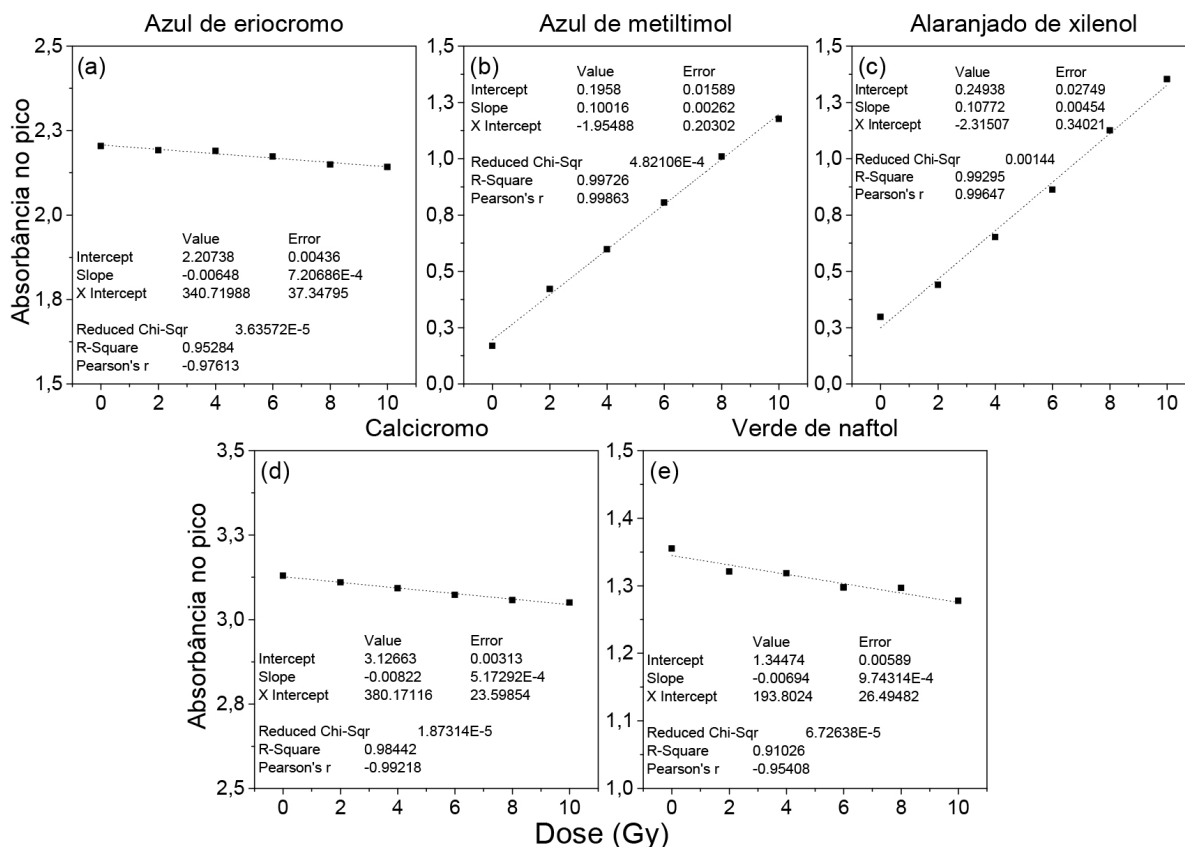


Figura 34 – Curvas dose-resposta para dosímetros gel Fricke produzidos com diferentes ligantes: (a) azul de eriocromo, (b) azul de metiltimol, (c) alaranjado de xilenol, (d) calciocromo, (e) verde de naftol. Os picos escolhidos para cada ligante são os mesmos da Seção 5.5.2.

Estes resultados são consistentes com os trabalhos de Penev e Mequanint (2015, 2017), que investigaram um dosímetro de AM à base de gelatina. O AM tem uma estrutura semelhante ao AX, mas possui substituintes em dois anéis aromáticos (ver Figura 35), o que pode levar a complexos AM-Fe³⁺ mais estáveis, devido ao efeito indutivo dos grupos metila (CH₃) e isopropila (CH(CH₃)₂). Os complexos AX-Fe³⁺, que desempenham um papel importante nas medições de dose através da análise UV-Vis, não têm apenas estequiometria 1:1 (LIOSI *et al.*, 2017). Isso afeta a sensibilidade dos dosímetros GFX, especialmente em doses baixas. Uma vez que a complexação do AM com íons de ferro pode mostrar melhor estequiometria para baixas doses, sua resposta para baixas doses pode ser mais apropriada. Como foi antevisto nos testes em solução, o comprimento de onda de máxima absorção para o complexo AM-Fe³⁺ também é maior que o AX para o GF-PVA. Fortalecendo o argumento da sua melhor utilização nos sistemas de TCO, que já utilizam comprimentos de onda maiores para fazer a leitura (PENEV; MEQUANINT, 2017; COLNOT *et al.*, 2018).

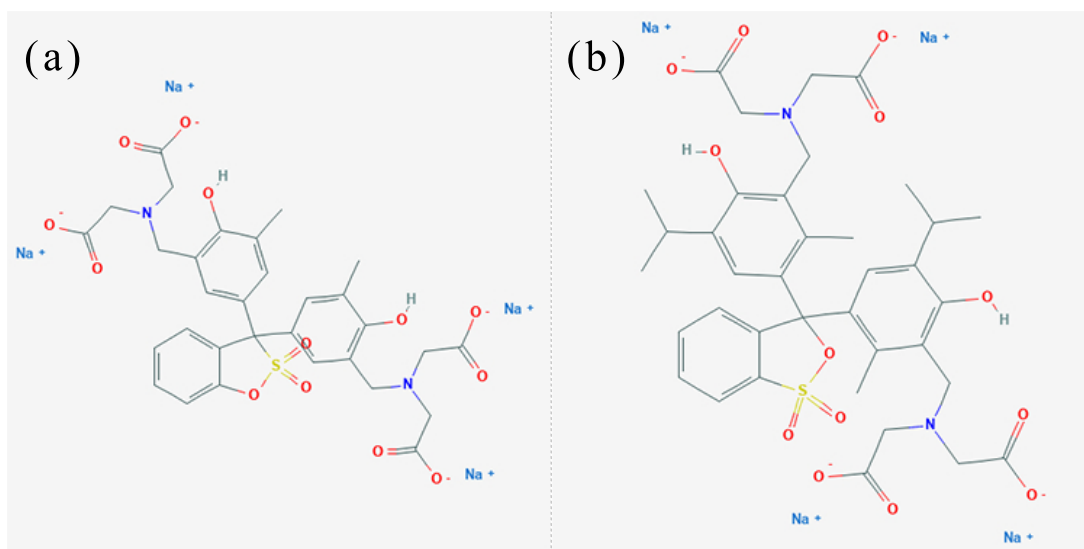


Figura 35 – Estrutura molecular dos ligantes (a) Alaranjado de xilenol em sal tetrassódico e (b) azul de metiltimol.

Adaptado de Kim *et al.* (2016).

5.6 Avaliação da substituição do íon metálico

Os íons de Cu^+ e Cu^{2+} são classificados, pela teoria de Pearson (1963), como ácidos de Lewis mole e intermediário, respectivamente. Este fato possibilita interações diferentes com os ligantes, comparado aos íons de ferro. A absorção óptica dos íons de cobre também ocorre na região dos comprimentos de onda do espectro ultravioleta, com bandas similares, como pode ser visto na Figura 36.

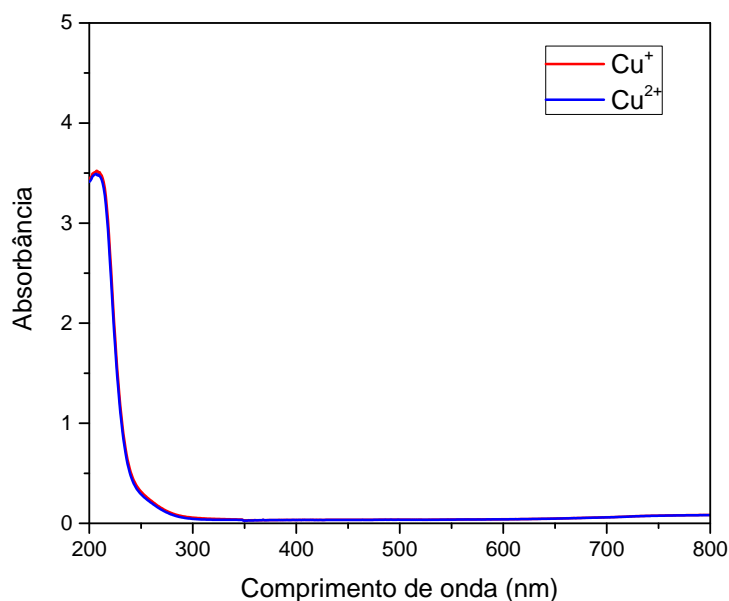


Figura 36 – Espectro de AO dos íons de cobre em solução aquosa

Afim de avaliar a variação da AO, os ligantes foram testados em conjunto com os íons de cobre. Estes foram o calcicromo, vermelho Congo, violeta de metila e alaranjado de metila. Os

espectros obtidos são mostrados na Figura 37.

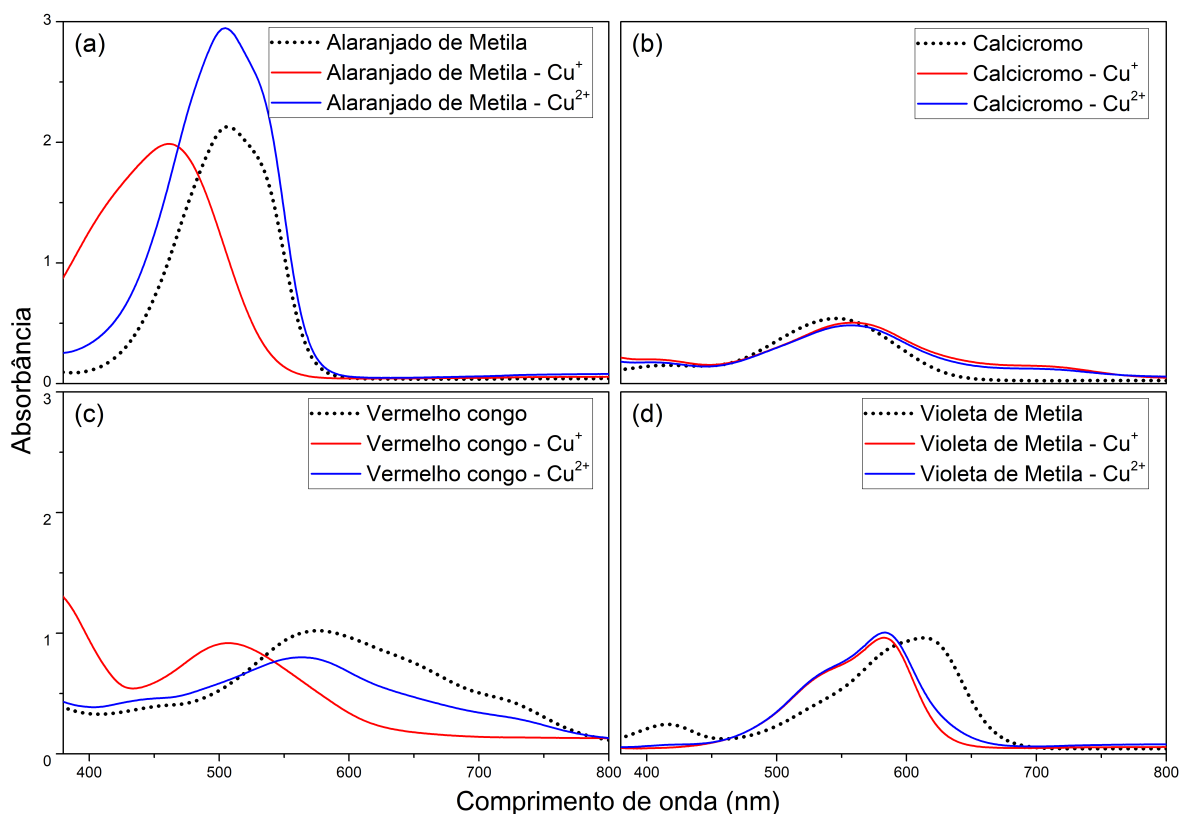


Figura 37 – Espectros de AO dos ligantes em solução aquosa com íons de cobre.

Analisando a Figura 37, é possível notar que os ligantes alaranjado de metila (Figura 37.a) e vermelho Congo (Figura 37.c) apresentaram variações com os estados de oxidação dos íons de cobre. Estes resultados, em conjunto com a análise de dos novos ligantes da seção 5.5, demonstram a amplitude de possibilidades que o conjunto de íons metálicos e ligantes possui para a dosimetria com soluções e géis radiocrômicos. Em trabalhos futuros, estes ligantes poderão ser incorporados, em conjunto com íons de Cu^+ , em uma matriz de gel para avaliação das suas características e avaliação do seu potencial como dosímetro gel.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados mostram que o dosímetro GFX com a matriz de 11,3% PVA-GTA, desenvolvido neste trabalho possui ótima sensibilidade $0,083 \pm 0,002 \text{ Gy}^{-1}$, com faixa de linearidade até aproximadamente 35 Gy. Também mostrou boa estabilidade pré-irradiação, mesmo em condições adversas de armazenamento, tendo uma variação de apenas 0,064 de absorbância durante sete dias. O método de análise do coeficiente de difusão foi bem-sucedido, revelando boa estabilidade pós-irradiação do gel, com um coeficiente de difusão de $0,17 \pm 0,01 \text{ mm}^2/\text{h}$. Comparados com os resultados obtidos na literatura, é possível afirmar que o dosímetro possui características semelhantes de difusão e superiores de sensibilidade.

A substituição do íon sensível ferro por cobre se mostrou promissora, no que se refere à absorção óptica. Os ligantes alaranjado de metila e vermelho Congo exibiram bons resultados em solução aquosa e testes em matriz de gel podem ser interessantes. Novos ligantes, para utilização com os íons de cobre, poderão ser investigados afim de encontrar características otimizadas ao metal.

Foram medidas a absorbância óptica de soluções aquosas de íons Fe^{2+} e Fe^{3+} na presença de vários ligantes que poderiam ser utilizados em dosímetros de gel Fricke. Os ligantes testados foram ácido cítrico, alaranjado de metila, alaranjado de xilenol, alizarina, azul de eriocromo, azul de metiltimol, bromocresol púrpura, calcicromo, fucsina, murexida, negro de eriocromo, quercetina, verde de bromocresol, verde de naftol, vermelho Congo, vermelho de fenol e violeta de metila. Todos os testes foram realizados usando misturas com as concentrações conhecidas para reproduzir as melhores propriedades para o dosímetro GFX-PVA. Apenas o calcicromo, o azul de eriocromo, o azul de metiltimol e o verde de naftol produziram diferença significativa das bandas de AO na faixa visível quando misturados com Fe^{2+} ou Fe^{3+} . Os testes em solução aquosa permitiram uma rápida triagem destes ligantes, e os mais promissores foram investigados em uma matriz de gel de álcool polivinílico (PVA) reticulada com glutaraldeído (GTA). Embora o estudo tenha confirmado as vantagens gerais do alaranjado de xilenol sobre outros ligantes, também sugere que o azul de metiltimol oferece potencial merecedor de uma investigação mais

aprofundada.

6.1 Perspectivas

As análises dos ligantes realizadas neste trabalho (Seção 4.6) foram publicadas na revista *Radiation Physics and Chemistry* (ALVES *et al.*, 2018). Este artigo fortaleceu ainda mais a utilização do alaranjado de xilenol (AX) nos dosímetros gel Fricke e possibilitou percepção do potencial do ligante azul de metiltimol (AM) como um possível substituinte do AX na dosimetria em gel com a matriz de PVA–GTA. Os recentes trabalhos publicados por Penev e Mequanint (2015, 2017) e Eyadeh *et al.* (2017) investigaram a utilização do AM, contudo, são baseados em matrizes de gelatina e as origens orgânicas deste reagente carregam, de forma intrínseca, a dificuldade de reprodutibilidade. Rabaeh *et al.* (2018) também investigou o AM como um dosímetro em uma matriz de PVA, porém, sem o uso do GTA. Sete meses após a divulgação online deste trabalho (ALVES *et al.*, 2018), outro artigo desenvolvido por Eyadeh *et al.* (2018) foi publicado, no qual também é analisado o uso do AM em uma matriz de PVA–GTA. Estes recentes trabalhos demonstram que, mesmo com o forte estabelecimento do GFX nos dosímetros radiocrômicos, ainda existem pesquisas com o intuito de buscar características superiores e que a dosimetria 3D continua sendo uma área de intenso desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMOVICS, J.; MARYANSKI, M. J. Characterisation of presage™: A new 3-d radiochromic solid polymer dosimeter for ionising radiation. *Radiation Protection Dosimetry*, v. 120, n. 1-4, p. 107–112, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/rpd/nci555>>. Citado na página 35.

ALEXANDER, P.; CHARLESBY, A.; ROSS, M.; FREETH, F. A. The degradation of solid polymethylmethacrylate by ionizing radiation. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, v. 223, n. 1154, p. 392–404, 1954. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1954.0123>>. Citado na página 34.

ALVES, A. V. S.; ALMEIDA, W. S. de; SUSSUCHI, E. M.; LAZZERI, L.; d'ERRICO, F.; SOUZA, S. O. de. Investigation of chelating agents/ligands for fricke gel dosimeters. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 150, p. 151 – 156, 2018. ISSN 0969-806X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X17310253>>. Citado na página 66.

AMSDEN, B. Solute diffusion within hydrogels. mechanisms and models. *Macromolecules*, American Chemical Society, v. 31, n. 23, p. 8382–8395, 1998. ISSN 0024-9297. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ma980765f>>. Citado na página 31.

APPLEBY, A.; CHRISTMAN, E. A.; LEGHROUZ, A. Imaging of spatial radiation dose distribution in agarose gels using magnetic resonance. *Medical Physics*, v. 14, n. 3, p. 382–384, 1987. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/14/3/10.1118/1.596052>>. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 33.

APPLEBY, A.; LEGHROUZ, A. Imaging of radiation dose by visible color development in ferrous-agarose-xlenol orange gels. *Medical Physics*, v. 18, n. 2, p. 309–312, 1991. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.596676>>. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 33.

ATTIX, F. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley, 1986. (A Wiley-Interscience publication). ISBN 9780471011460. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=PL8971RdEfoC>>. Citado 4 vezes nas páginas 17, 18, 20 e 24.

BABU, S.; SINGH, I.; POORNIMA, C.; RAVINDRAN, B. Enhancing the longevity of three-dimensional dose in a diffusion-controlled Fricke gel dosimeter. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 11, n. 3, p. 580–585, 2015. Disponível em: <<http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2015;volume=11;issue=3;spage=580;epage=585;aualast=Babu;t=6>>. Citado na página 34.

BALDOCK, C. Historical overview of the development of gel dosimetry: a personal perspective. *Journal of Physics Conference Series*, v. 56, p. 14–22, dez. 2006. Citado na página 37.

BALDOCK, C.; DEENE, Y. D.; DORAN, S.; IBBOTT, G.; JIRASEK, A.; LEPAGE, M.; MCAULEY, K. B.; OLDHAM, M.; SCHREINER, L. J. Polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*, v. 55, n. 5, p. R1, 2010. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=5/a=R01>>. Citado na página 34.

BERO, M.; GILBOY, W.; GLOVER, P.; EL-MASRI, H. Tissue-equivalent gel for non-invasive spatial radiation dose measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, v. 166-167, p. 820 – 825, 2000. ISSN 0168-583X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X99008733>>. Citado na página 33.

BONI, A. L. A polyacrylamide gamma dosimeter. *Radiation Research*, Radiation Research Society, v. 14, n. 4, p. 374–380, 1961. ISSN 00337587, 19385404. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/3570986>>. Citado na página 34.

BRAGG, W. H. The consequences of the corpuscular hypothesis of the γ and x-rays, and the range of β rays. *Philosophical Magazine*, v. 20, p. 385, 1910. Citado na página 24.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ, 2017. 130 p. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Citado na página 22.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>>. Citado na página 22.

BURGESS, C. Chapter 1 the basics of spectrophotometric measurement. In: THOMAS, O.; BURGESS, C. (Ed.). *UV-Visible Spectrophotometry of Water and Wastewater*. Elsevier, 2007, (Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry, v. 27). p. 1 – 19. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167924407800035>>. Citado na página 57.

BUSHBERG, J. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN 9780683301182. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=jTAwGTYYYusC>>. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 20.

BUSHBERG, J.; SEIBERT, J.; LEIDHOLDT, E.; BOONE, J. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Wolters Kluwer Health, 2011. ISBN 9781451153941. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=RKcTgTqeniwC>>. Citado 4 vezes nas páginas 17, 19, 20 e 21.

CALCINA, C. S. G.; OLIVEIRA, L. N. de; ALMEIDA, C. E. de; ALMEIDA, A. de. Dosimetric parameters for small field sizes using Fricke xylenol gel, thermoluminescent and film dosimeters, and an ionization chamber. *Physics in Medicine and Biology*, v. 52, n. 5, p. 1431, 2007. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=5/a=014>>. Citado na página 14.

CHANG, D.; LASLEY, F.; DAS, I.; MENDONCA, M.; DYNLACHT, J. *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. 1. ed. Springer International Publishing, 2014. ISBN 9783319068411.

Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=fWKSBAQAQBAJ>>. Citado na página 21.

CHEN, Z.; D'ERRICO, F.; NATH, R. Principles and requirements of external beam dosimetry. *Radiation Measurements*, v. 41, p. S2 – S21, 2006. ISSN 1350-4487. The 2nd Summer School on Solid State Dosimetry: Concepts and Trends in Medical Dosimetry. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448707000169>>. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

CHU, K. C.; JORDAN, K. J.; BATTISTA, J. J.; DYK, J. V.; RUTT, B. K. Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low (Fe³⁺) diffusion. *Physics in Medicine and Biology*, v. 45, n. 4, p. 955, 2000. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/45/i=4/a=311>>. Citado 8 vezes nas páginas 31, 34, 37, 40, 47, 49, 50 e 51.

COLNOT, J.; HUET, C.; GSCHWIND, R.; CLAIRAND, I. Characterisation of two new radiochromic gel dosimeters TruView™ and ClearView™ in combination with the vista™ optical CT scanner: A feasibility study. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, Elsevier, v. 52, p. 154–164, 2018. ISSN 1120-1797. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.07.002>>. Citado na página 62.

DAVIES, J.; BALDOCK, C. Sensitivity and stability of the Fricke–gelatin–xylenol orange gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 77, n. 6, p. 690 – 696, 2008. ISSN 0969-806X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X08000248>>. Citado 4 vezes nas páginas 33, 47, 49 e 51.

DEENE, Y. D. How to scan polymer gels with MRI? *Journal of Physics: Conference Series*, v. 250, n. 1, p. 012015, 2010. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/250/i=1/a=012015>>. Citado na página 31.

DEENE, Y. D.; WAGTER, C. D.; DUYSE, B. V.; DERYCKE, S.; MERSSEMAN, B.; GERSEM, W. D.; VOET, T.; ACHTEN, E.; NEVE, W. D. Validation of mr-based polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 43, n. 1, p. 116–125, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10642738>>. Citado na página 35.

d'ERRICO, F.; LAZZERI, L.; DONDI, D.; MARIANI, M.; MARRALE, M.; SOUZA, S. O.; GAMBARINI, G. Novel GTA–PVA Fricke gels for three-dimensional dose mapping in radiotherapy. *Radiation Measurements*, v. 106, p. 612 – 617, 2017. ISSN 1350-4487. Proceedings of the 18th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD18), Munich, Germany, 3 – 8 July 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448717304833>>. Citado 5 vezes nas páginas 14, 35, 37, 38 e 44.

DYNE, P. J. Geometrical corrections to the Bragg-Gray relation applied to absolute chemical dosimetry. *Canadian Journal of Chemistry*, NRC Research Press, v. 33, 1955. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/v55-129>>. Citado na página 24.

EYADEH, M. M.; RABAEH, K. A.; HAILAT, T. F.; ALDWERI, F. M. Evaluation of ferrous methylthymol blue gelatin gel dosimeters using nuclear magnetic resonance and optical techniques. *Radiation Measurements*, v. 108, p. 26 – 33, 2017. ISSN 1350-4487. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448717304468>>. Citado na página 66.

EYADEH, M. M.; RABAEH, K. A.; HAILAT, T. F.; AL-SHORMAN, M. Y.; ALDWERI, F. M.; KANAN, H. M.; AWAD, S. I. Investigation of a novel chemically cross-linked fricke-methylthymol blue-synthetic polymer gel dosimeter with glutaraldehyde cross-linker. *Radiation Measurements*, v. 118, p. 77 – 85, 2018. ISSN 1350-4487. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448718303305>>. Citado na página 66.

FAVRE, E.; LEONARD, M.; LAURENT, A.; DELLACHERIE, E. Diffusion of polyethyleneglycols in calcium alginate hydrogels. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 194, n. 1, p. 197 – 206, 2001. ISSN 0927-7757. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775701007890>>. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.

FONG, P. M.; KEIL, D. C.; DOES, M. D.; GORE, J. C. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Physics in Medicine & Biology*, v. 46, n. 12, p. 3105, 2001. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/46/i=12/a=303>>. Citado na página 35.

FRICKE, H.; HART, E. L. Chemical dosimetry. In: ATTIX, F. H.; ROESCH, W. C. (Ed.). *Radiation Dosimetry*. Nova York, NY: Academic Press, 1966. v. 2, cap. 12, p. 167–239. Citado na página 29.

FRICKE, H.; MORSE, S. The chemical action of roentgen rays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose. *American Journal Roentgenol of Radium Therapy and Nuclear Medicine*, v. 18, p. 430–432, 1927. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 29.

GAMBARINI, G.; BIRATTARI, C.; MONTI, D.; FUMAGALLI, M.; VAI, A.; SALVADORI, P.; FACCHIELLI, L.; SICHIROLLO, A. Fricke-infused agarose gel phantoms for NMR dosimetry in boron neutron capture therapy and proton therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, v. 70, n. 1-4, p. 571–575, 1997. Disponível em: <<http://rpd.oxfordjournals.org/content/70/1-4/571.abstract>>. Citado na página 33.

GORE, J.; KANG, Y.; SCHULZ, R. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Physics in Medicine and Biology*, v. 29, p. 1189–1197, 1984. Citado 4 vezes nas páginas 14, 29, 30 e 31.

GORE, J. C.; RANADE, M.; MARYAÑSKI, M. J.; SCHULZ, R. J. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. development of an optical scanner. *Physics in Medicine & Biology*, v. 41, n. 12, p. 2695, 1996. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/41/i=12/a=009>>. Citado na página 33.

GRAY, L. H.; RUTHERFORD, E. The absorption of penetrating radiation. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, v. 122, n. 790, p. 647–668, 1929. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1929.0050>>. Citado na página 24.

GRAY, L. H.; RUTHERFORD, E. An ionization method for the absolute measurement of x-ray energy. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A - Mathematical and Physical Sciences*, v. 156, n. 889, p. 578–596, 1936. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1936.0169>>. Citado na página 24.

GREENING, J. R. *Fundamentals of radiation dosimetry*. Reino Unido: Adam Hilger, 1981. ISBN 0852745192. Disponível em: <http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:12591932>. Citado na página 24.

GUO, P. Y.; ADAMOVICS, J. A.; OLDHAM, M. Characterization of a new radiochromic three-dimensional dosimeter. *Medical Physics*, v. 33, n. 5, p. 1338–1345, 2006. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.2192888>>. Citado na página 35.

GUPTA, B. L.; KINI, U. R.; BHAT, R. M.; MADHVANATH, U. Use of the fbx dosimeter for the calibration of cobalt-60 and high-energy teletherapy machines. *Physics in Medicine & Biology*, v. 27, n. 2, p. 235, 1982. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/27/i=2/a=005>>. Citado na página 32.

GUSTAVSSON, H.; BÄCK, S. A. J.; LEPAGE, M.; RINTOUL, L.; BALDOCK, C. Development and optimization of a 2-hydroxyethylacrylate MRI polymer gel dosimeter. *Physics in Medicine & Biology*, v. 49, n. 2, p. 227, 2004. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/49/i=2/a=004>>. Citado na página 35.

HAZLE, J. D.; HEFNER, L.; NYERICK, C. E.; WILSON, L.; BOYER, A. L. Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (fe MRI). *Physics in Medicine & Biology*, v. 36, n. 8, p. 1117, 1991. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/36/i=8/a=007>>. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 33.

HEALY, B.; BRINDHA, S.; ZAHMATKESH, M.; BALDOCK, C. Characterisation of the ferrous-xylene orange-gelatin (fxg) gel dosimeter. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 3, n. 1, p. 142, 2004. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/3/i=1/a=013>>. Citado na página 33.

HEALY, B. J.; ZAHMATKESH, M. H.; NITSCHKE, K. N.; BALDOCK, C. Effect of saccharide additives on response of ferrous–agarose–xylene orange radiotherapy gel dosimeters. *Medical Physics*, v. 30, n. 9, p. 2282–2291, 2003. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.1597771>>. Citado na página 33.

HERTEL, I. V.; SCHULZ, C.-P. Diatomic molecules. In: _____. *Atoms, Molecules and Optical Physics 2: Molecules and Photons - Spectroscopy and Collisions*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015. p. 135–229. ISBN 978-3-642-54313-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54313-5_3>. Citado na página 25.

HOECKER, F.; WATKINS, I. Radiation polymerization dosimetry. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, v. 3, n. 1, p. 31 – 35, 1958. ISSN 0020-708X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020708X5890053X>>. Citado na página 34.

HORST, K.; ARND, V. Photolysis of naphthol green b in aqueous solution. photoreduction of fe(iii) induced by ligand-to-metal charge transfer excitation. *Zeitschrift für Naturforschung B*, v. 58, p. 922, 2003. ISSN 18657117. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/znb.2003.58.issue-9/znb-2003-0914/znb-2003-0914.xml>>. Citado na página 59.

IAEA. *Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, 2014. ISBN 9789201310101. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=9iiKmwEACAAJ>>. Citado na página 21.

IBBOTT, G. S. Applications of gel dosimetry. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 3, n. 1, p. 58, 2004. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/3/i=1/a=007>>. Citado na página 34.

JACKSON, J.; JUANG, T.; ADAMOVICS, J.; OLDHAM, M. Su-e-t-53: An investigation of the dosimetric characteristics of a novel radiochromic 3D dosimeter. *Medical Physics*, v. 40, n. 6Part11, p. 215–215, 2013. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.4814488>>. Citado na página 35.

JORDAN, K. Review of recent advances in radiochromic materials for 3D dosimetry. *Journal of Physics Conference Series*, v. 250, n. 1, p. 012043, nov. 2010. Citado 3 vezes nas páginas 15, 42 e 46.

JUANG, T.; NEWTON, J.; NIEBANCK, M.; BENNING, R.; ADAMOVICS, J.; OLDHAM, M. Customising presage® for diverse applications. *Journal of Physics Conference Series*, v. 444, p. 012029–012029, 2013. ISSN 1742-6588. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567739>>. Citado na página 35.

KELLY, R. G.; JORDAN, K. J.; BATTISTA, J. J. Optical ct reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous–benzoic–xylenol (fbx) gel dosimeter. *Medical Physics*, v. 25, n. 9, p. 1741–1750, 1998. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.598356>>. Citado na página 33.

KIM, S.; THIESSEN, P. A.; BOLTON, E. E.; CHEN, J.; FU, G.; GINDULYTE, A.; HAN, L.; HE, J.; HE, S.; SHOEMAKER, B. A.; WANG, J.; YU, B.; ZHANG, J.; BRYANT, S. H. Pubchem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res*, Oxford University Press, v. 44, n. D1, p. D1202–D1213, 2016. ISSN 1362-4962. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400175>>. Citado na página 63.

KNOLL, G. *Radiation Detection and Measurement*. John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470131480. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=4vTJ7UDel5IC>>. Citado na página 18.

KRON, T.; JONAS, D.; POPE, J. M. Fast {T1} imaging of dual gel samples for diffusion measurements in {NMR} dosimetry gels. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 15, n. 2, p. 211 – 221, 1997. ISSN 0730-725X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X96003529>>. Citado 5 vezes nas páginas 41, 47, 49, 50 e 51.

KRON, T.; METCALFE, P.; POPE, J. Investigation of the tissue equivalence of gells used for NMR dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*, v. 38, n. 1, p. 139, 1993. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/38/i=1/a=010>>. Citado na página 31.

KUMAR, S.; FENWICK, J. D.; UNDERWOOD, T. S. A.; DESHPANDE, D. D.; SCOTT, A. J. D.; NAHUM, A. E. Breakdown of Bragg-Gray behaviour for low-density detectors under electronic disequilibrium conditions in small megavoltage photon fields. *Physics in Medicine & Biology*, v. 60, n. 20, p. 8187, 2015. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=20/a=8187>>. Citado na página 24.

LIOSI, G.; DONDI, D.; GRIEND, D. V.; LAZZARONI, S.; D'AGOSTINO, G.; MARIANI, M. Fricke-gel dosimeter: overview of xylenol orange chemical behavior. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 140, p. 74 – 77, 2017. ISSN 0969-806X. 2nd International Conference on Dosimetry and its Applications (ICDA-2) University of Surrey, Guildford, United Kingdom, 3-8 July 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X17300713>>. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 62.

LOW, D. A.; J.M., M.; J.F., D.; L., D.; M., O. Dosimetry tools and techniques in IMRT. *Medical Physics*, v. 38, p. 1313 – 1338, 2011. Citado na página 14.

MAEYAMA, T.; FUKUNISHI, N.; ISHIKAWA, K. L.; Fukasaku, K.; Furuta, T.; Takagi, S.; Noda, S.; Himeno, R.; Fukuda, S. Response of aqueous dichromate and nanoclay dichromate gel dosimeters to carbon ion irradiation. *Journal of Physics Conference Series*, v. 444, n. 1, p. 012033, jun. 2013. Citado na página 15.

MALATHI, N.; SAHOO, P.; PRAVEEN, K.; MURALI, N. A novel approach towards development of real time chemical dosimetry using pulsating sensor-based instrumentation. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 298, n. 2, p. 963–972, 2013. ISSN 1588-2780. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10967-013-2531-x>>. Citado na página 41.

MARINI, A.; LAZZERI, L.; CASCONI, M.; CIOLINI, R.; TANA, L.; D'ERRICO, F. Fricke gel dosimeters with low-diffusion and high-sensitivity based on a chemically cross-linked PVA matrix. *Radiation Measurements*, v. 106, p. 618–621, 2017. ISSN 1350-4487. Proceedings of the 18th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD18), Munich, Germany, 3 – 8 July 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448717301208>>. Citado 5 vezes nas páginas 44, 47, 49, 50 e 51.

MARYANSKI, M. J.; GORE, J. C.; KENNAN, R. P.; SCHULZ, R. J. NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 11, n. 2, p. 253 – 258, 1993. ISSN 0730-725X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0730725X9390030H>>. Citado na página 34.

MARYANSKI, M. J.; GORE, J. C.; SCHULZ, R. J. 3-D radiation dosimetry by MRI: solvent proton relaxation enhancement by radiation-controlled polymerisation and cross-linking in gels. *Proceedings International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 1992. Citado na página 34.

MCCAWE, T. J.; MICKA, J. A.; DEWERD, L. A. Development and characterization of a three-dimensional film stack dosimeter. *Journal of Physics Conference Series*, v. 444, n. 1, p. 012018, jun. 2013. Citado na página 15.

MCEWEN, M.; GAMAL, I. E.; MAINEGRA-HING, E.; COJOCARU, C. *Determination of the radiation chemical yield (G) for the Fricke chemical dosimetry system in photon and electron beams*. Canadá, 2014. 23 p. Disponível em: <<https://nrc-publications.canada.ca/eng/view/object/?id=631dca53-568a-4769-9f5c-70519bcd6c4>>. Citado na página 31.

MCHALE, J. *Molecular Spectroscopy*. CRC Press, 2017. ISBN 9781466586581. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=liXCNAEACAAJ>>. Citado 4 vezes nas páginas 25, 26, 27 e 28.

MORGAN, B.; LAHAV, O. The effect of pH on the kinetics of spontaneous Fe(II) oxidation by O₂ in aqueous solution – basic principles and a simple heuristic description. *Chemosphere*, v. 68, n. 11, p. 2080 – 2084, 2007. ISSN 0045-6535. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653507002330>>. Citado na página 34.

MUHR, A. H.; BLANSHARD, J. M. Diffusion in gels. *Polymer*, v. 23, n. 7, p. 1012 – 1026, 1982. ISSN 0032-3861. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0032386182904025>>. Citado na página 31.

- NASR, A. T.; ALEXANDER, K. M.; SCHREINER, L. J.; MCAULEY, K. B. Opportunities for improving the performance of lc v micelle gel dosimeters: I. preliminary investigation. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 573, n. 1, p. 012037, 2015. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/573/i=1/a=012037>>. Citado na página 35.
- OLDHAM, M. Methods and techniques for comprehensive 3D dosimetry. In: GODFREY, D. J.; DAS, S. K.; WOLBARST, A. B. (Ed.). *Advances in Medical Physics*. Madison, WI: Medical Physics Publishing, 2014. cap. 5, p. 69–86. Citado na página 29.
- OLDHAM, M. Radiochromic 3D detectors. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 573, n. 1, p. 012006, 2015. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/573/i=1/a=012006>>. Citado na página 29.
- OLDHAM, M.; SIEWERDSEN, J. H.; SHETTY, A.; JAFFRAY, D. A. High resolution gel-dosimetry by optical-ct and mr scanning. *Medical Physics*, v. 28, n. 7, p. 1436–1445, 2001. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.1380430>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 33.
- OLDING, T.; HOLMES, O.; SCHREINER, L. J. Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry i: scanner characterization. *Physics in Medicine & Biology*, v. 55, n. 10, p. 2819, 2010. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=10/a=003>>. Citado na página 33.
- OLDING, T.; SCHREINER, L. J. Cone-beam optical computed tomography for gel dosimetry ii: imaging protocols. *Physics in Medicine & Biology*, v. 56, n. 5, p. 1259, 2011. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=5/a=003>>. Citado na página 33.
- OLSSON, L. E.; ARNDT, J.; FRANSSON, A.; NORDELL, B. Three-dimensional dose mapping from gamma knife treatment using a dosimeter gel and mr-imaging. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 24, n. 2, p. 82–86, Jun 1992. ISSN 0167-8140. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0167-8140\(92\)90283-Z](https://doi.org/10.1016/0167-8140(92)90283-Z)>. Citado na página 31.
- OLSSON, L. E.; FRANSSON, A.; ERICSSON, A.; MATTSSON, S. Mr imaging of absorbed dose distributions for radiotherapy using ferrous sulphate gels. *Physics in Medicine & Biology*, v. 35, n. 12, p. 1623, 1990. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0031-9155/35/i=12/a=003>>. Citado na página 31.
- PASQUALE, F. de; BARONE, P.; SEBASTIANI, G.; d'ERRICO, F.; EGGER, E.; LUCIANI, A. M.; PACILIO, M.; GUIDONI, L.; VITI, V. Ion diffusion modelling of Fricke-agarose dosimeter gels. *Radiation Protection Dosimetry*, v. 120, n. 1-4, p. 151–154, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/rpd/nci683>>. Citado na página 31.
- PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical Society*, American Chemical Society, v. 85, n. 22, p. 3533–3539, 1963. ISSN 0002-7863. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja00905a001>>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 63.
- PENEV, K.; MEQUANINT, K. The effect of mixed dopants on the stability of Fricke gel dosimeters. *Journal of Physics Conference Series*, v. 444, n. 1, p. 012105, jun. 2013. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 40.
- PENEV, K. I.; MEQUANINT, K. Methylthymol blue in Fricke gels. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 573, n. 1, p. 012030, 2015. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/573/i=1/a=012030>>. Citado 2 vezes nas páginas 62 e 66.

PENEV, K. I.; MEQUANINT, K. Multifactorial study and kinetics of signal development in ferrous–methylthymol blue–gelatin gel dosimeters. *Medical Physics*, v. 44, n. 5, p. 1948–1957, 2017. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.12201>>. Citado 2 vezes nas páginas 62 e 66.

PODGORSKAK, M. B.; SCHREINER, L. J. Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution. *Medical Physics*, v. 19, n. 1, p. 87–95, 1992. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.596901>>. Citado na página 31.

PUGUAN, J. M. C.; YU, X.; KIM, H. Diffusion characteristics of different molecular weight solutes in ca–alginate gel beads. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 469, p. 158 – 165, 2015. ISSN 0927-7757. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775715000461>>. Citado na página 31.

RABAEH, K. A.; EYADEH, M. M.; HAILAT, T. F.; ALDWERI, F. M.; ALHEET, S. M.; EID, R. M. Characterization of ferrous-methylthymol blue-polyvinyl alcohol gel dosimeters using nuclear magnetic resonance and optical techniques. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 148, p. 25 – 32, 2018. ISSN 0969-806X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X17312756>>. Citado na página 66.

RAE, W. I. D.; WILLEMSE, C. A.; LÖTTER, M. G.; ENGELBRECHT, J. S.; SWARTS, J. C. Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI. *Medical Physics*, v. 23, n. 1, p. 15–23, 1996. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/23/1/10.1118/1.597787>>. Citado 5 vezes nas páginas 32, 33, 47, 49 e 51.

REDDY, G. G.; NAGABHUSHANAM, T.; SANTAPPA, M.; RAO, K. V. Oxygen-ascorbic acid-copper(ii) initiating system. a kinetic study of the polymerisation of methyl acrylate in aqueous medium. *Die Makromolekulare Chemie*, v. 183, n. 4, p. 905–913, 1982. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/macp.1982.021830414>>. Citado na página 35.

REHMAN, J. ur; ISA, M.; AHMAD, N.; ASGHAR, H. M. Noor ul H. K.; GILANI, Z. A.; CHOW, J. C. L.; AFZAL, M.; IBBOTT, G. S. Quality assurance of volumetric-modulated arc therapy head and neck cancer treatment using presage® dosimeter. *Journal of Radiotherapy in Practice*, Cambridge University Press, v. 17, n. 4, p. 441–446, 2018. Citado na página 36.

RUIJIA, X.; LIMING, Y.; JIE, C.; QIANG, Q.; LIANG, R.; FANGQI, C.; WENYUN, L.; XIAOQING, D.; YUANZI, Z.; GUOHUA, W. Preparation and characterization of FPGX hydrogel dosimeters. *Nuclear Science and Techniques*, v. 21, n. 1, p. 60–60–62, 2010. Disponível em: <<http://www.j.sinap.ac.cn/nst>>. Citado na página 37.

SAKHALKAR, H.; STERLING, D.; ADAMOVICS, J.; IBBOTT, G.; OLDHAM, M. Investigation of the feasibility of relative 3D dosimetry in the radiologic physics center head and neck imrt phantom using presage/optical-ct. *Med Phys*, American Association of Physicists in Medicine, v. 36, n. 7, p. 3371–3377, Jul 2009. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19673232>>. Citado na página 35.

SAMPAIO, F. G. A.; OLIVEIRA, L. N. de; MOREIRA, M. V.; PETCHEVIST, P. C. D.; ALMEIDA, C. E. de; ALMEIDA, A. de. 8 and 10 MeV electron beams small field-size dosimetric parameters through the Fricke-xlenol-gel-dosimeter. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, v. 60, n. 2, p. 572–577, April 2013. ISSN 0018-9499. Citado na página 14.

SCHELL, M. C.; BOVA, F. J.; LARSON, D. A.; LEAVITT, D. D.; LUTZ, W. R.; PODGORSAK, E. B.; WU, A. *Stereotactic Radiosurgery, Report of Task Group 42 Radiation Therapy Committee*. Woodbury, NY, 1995. 50 p. Disponível em: <<https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=53>>. Citado na página 29.

SCHREINER, L. J. Review of Fricke gel dosimeters. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 3, n. 1, p. 9, 2004. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/3/i=1/a=003>>. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 33.

SCHREINER, L. J. True 3D chemical dosimetry (gels, plastics): Development and clinical role. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 573, n. 1, p. 012003, 2015. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/573/i=1/a=012003>>. Citado 4 vezes nas páginas 22, 29, 32 e 36.

SILVA, R. M.; BELINATO, W.; SANTOS, W. S.; JUNOT, D. O.; SOUZA, L. F.; SOUZA, D. N. Adaptation and security validation of an irradiator suitable for use of cesium-137 sources. *EPJ Web of Conferences*, v. 66, p. 10016, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1051/epjconf/20146610016>>. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 41.

SMITH, S. T.; MASTERS, K.-S.; HOSOKAWA, K.; BLINCO, J. P.; CROWE, S. B.; KAIRN, T.; TRAPP, J. V. Technical note: Preliminary investigations into the use of a functionalised polymer to reduce diffusion in Fricke gel dosimeters. *Medical Physics*, v. 42, n. 12, p. 6798–6803, 2015. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aapm/journal/medphys/42/12/10.1118/1.4934827>>. Citado 4 vezes nas páginas 40, 49, 50 e 51.

TSENG, Y. J.; CHU, W. C.; CHUNG, W. Y.; GUO, W. Y.; KAO, Y.-H.; WANG, J.; HUANG, S.-C. The role of dose distribution gradient in the observed ferric ion diffusion time scale in MRI-Fricke-infused gel dosimetry. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 20, n. 6, p. 495–502, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(02\)00522-2](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(02)00522-2)>. Citado na página 31.

WANG, Z.; THOMAS, A.; NEWTON, J.; IBBOTT, G.; DEASY, J.; OLDHAM, M. Dose verification of stereotactic radiosurgery treatment for trigeminal neuralgia with presage 3D dosimetry system. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 250, n. 1, p. 012058, 2010. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/250/i=1/a=012058>>. Citado na página 35.

WATANABE, Y.; WARMINGTON, L.; GOPISHANKAR, N. Three-dimensional radiation dosimetry using polymer gel and solid radiochromic polymer: From basics to clinical applications. *World Journal of Radiology*, v. 9, n. 3, 2017. Citado na página 34.

WRIGHT, M. *An Introduction to Aqueous Electrolyte Solutions*. Wiley, 2007. ISBN 9780470842935. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=dK-HJCervFEC>>. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 52.

YATES, E. S.; BALLING, P.; PETERSEN, J. B. B.; CHRISTENSEN, M. N.; SKYT, P. S.; BASSLER, N.; KAISER, F.-J.; MUREN, L. P. Characterization of the optical properties and stability of presage® following irradiation with photons and carbon ions. *Acta Oncologica*, Taylor & Francis, v. 50, n. 6, p. 829–834, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.565368>>. Citado na página 35.

YOSHIMURA, E. M. Física das radiações: interação da radiação com a matéria. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 3, n. 1, p. 57–67, 2009. Disponível em: <<http://www.rbfm.org.br/rbfm/article/viewFile/35/27>>. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.